Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke
Direktor: Professor Dr.med. W. Kley

DIE GEWEBSVERTRÄGLICHKEIT VON TIEFGEZOGENEN FORMEN AUS CELLULOSEACETOBUTYRAT ZUR HERSTELLUNG VON GEWEBESPÄNEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Ingo Braun
aus Greven links der Ems

Würzburg, den 6. August 1980

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke
Direktor: Professor Dr.med. W. Kley

DIE GEWEBSVERTRÄGLICHKEIT VON TIEFGEZOGENEN FORMEN AUS CELLULOSEACETOBUTYRAT ZUR HERSTELLUNG VON GEWEBESPÄNEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Ingo Braun
aus Greven links der Ems

Würzburg, den 6. August 1980

Referent: Priv.Doz. Dr.med.,
Dr.med.dent. R.R. Baumann

Korreferent: Professor Dr.med. W. Kley

Dekan: Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 11. 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	EINLEITUNG	1
B.	PROBLEMSTELLUNG	3
C.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	4
1.	Technik	4
1.1.	Beschreibung der Technik	4
1.1.1.	Wärmequelle	4
1.1.2.	Maschinengestell	4
1.1.3.	Vakuumanlage	5
1.1.4.	Spannrahmen	5
1.2.	Beschreibung unseres Apparates	5
2.	Kunststoffolien	8
2.1.	Allgemeines zum Kunststoff	8
2.2.	Polymethylmetakrylat	10
2.2.1.	Chemische Eigenschaft	10
2.2.2.	Kennzeichnende Eigenschaften	10
2.2.3.	Verhalten gegenüber Chemikalien	10
2.2.4.	Physikalische Eigenschaften	11
2.3.	Polyäthylen	11
2.3.1.	Chemische Eigenschaft	11
2.3.2.	Kennzeichnende Eigenschaften	12
2.3.3.	Verhalten gegenüber Chemikalien	12
2.3.4.	Physikalische Eigenschaften	13
2.4.	Celluloseacetobutyrat	13
2.4.1.	Chemische Eigenschaften	13
2.4.2.	Kennzeichnende Eigenschaften	13
2.4.3.	Verhalten gegenüber Chemikalien	14
2.4.4.	Physikalische Eigenschaften	14
2.5.	Warum Celluloseacetobutyrat?	14

Seite

3. Prüfkörper 18
3.1. Form der Kapseln 18
3.2. Herstellung der Kapseln 18

4. Versuchsanordnung 22
4.1. Versuchstiere 22
4.2. Zeitplan 22
4.3. Gewinnung des zu implantierenden Knorpels 22
4.4. Technik der Implantation 23
4.5. Technik der Implantatentnahme 24

5. Histologische Aufarbeitung der Hülle und der Kegel 26
5.1. Fixierung 26
5.2. Schnitte 26
5.3. Färbungen 26

6. Untersuchungsergebnisse 27
6.1. Makroskopische Beurteilung der perikapsulären Bindegewebshüllen und der Knorpelkegel 27
6.1.1. Beschreibung der Hüllen nach 3, 6 und 9 Monaten 27
6.1.2. Beschreibung der Knorpelkegel und Gewebekegel nach 28
6.1.2.1. Drei Monaten 28
6.1.2.2. Sechs Monaten 28
6.1.2.3. Neun Monaten 29
6.2. Mikroskopische Beurteilung der perikapsulären Bindegewebshülle und der Knorpelkegel 31
6.2.1. Beschreibung der Hüllen 31
6.2.1.1. Nach drei Monaten 31
6.2.1.2. Nach sechs Monaten 32
6.2.1.3. Nach neun Monaten 32
6.2.2. Beschreibung der Knorpelkegel 34
6.2.2.1. Nach drei Monaten 34
6.2.2.2. Nach sechs Monaten 36
6.2.2.3. Nach neun Monaten 36
6.3. Beurteilung der Ergebnisse 41
6.3.1. Knorpelresorption, Knorpeldestruktion und ihre möglichen Ursachen 41
6.3.1.1. Ernährungsstörungen 41
6.3.1.2. Position der Kapseln 42
6.3.1.3. Antigen - Antikörperreaktion? 42

Seite

6.3.1.4. Die Bedeutung des Perichondriums 43
6.3.1.5. Entzündliche Knorpel- und Bindegewebseinschmelzung 43
6.3.2. Reaktion der bindegewebigen Hülle 44
6.3.2.1. Auf Knorpeleinschmelzung 44
6.3.2.2. Auf mechanische und chemische Irritation 44
6.3.3. Vitale Knorpelzellen und Ossifikation 44
6.3.4. Resultat nach neunmonatiger Implantationsdauer 45

7. Schlußfolgerung 46
7.1. Beurteilung der Gewebsverträglichkeit unseres Kunststoffes 46
7.2. Möglichkeiten der Verbesserung 48
7.2.1. Verbesserungsvorschläge zum Apparat 48
7.2.2. Verbesserungsvorschläge zur Implantationstechnik 48
7.2.3. Verbesserungsvorschläge zur Kunststoffkapsel 48

8. Zusammenfassung 49

Verzeichnis der

Seite

Skizzen

Skizze 1: Skizze unseres Gerätes zur Herstellung von Kunststofformen 6

Skizze 2: Implantations-Schema 25

Abbildungen

Abb. 1: Positivformen aus Messing zur Herstellung der Kunststofformen 20

Abb. 2: Tiefgezogene Kunststoffolie, halbiert 20

Abb. 3: Ausgeschnittene Kunststofform 21

Abb. 4: Kunststofform mit Knorpelkegel nach 9 Monaten 21

Abb. 5: Eitrige Knorpel- und Gewebedestruktion 37

Abb. 6: Ausschnitt Bindegewebshülle mit typischer Dreischichtung 37

Abb. 7: Einsprossendes Gefäß in den Knorpelkegel ohne nutritiven Effekt 38

Abb. 8: Gewebekegel mit bindegewebiger Hülle, Fettkern und vereinzelten Kapillaren Ausschnitt 38

Abb. 9: Ausschnitt Knorpelkegel mit Alcian blau positivem Knorpelzellareal 39

Abb. 10: Alcian blau positive Knorpelzellen in der Nähe eines Gefäßes 39

Tabellen

Tab. 1: Makroskopische Beurteilung der Gewebe- und Knorpelkegel nach 3, 6 und 9 Monaten 30

Tab. 2: Mikroskopische Beurteilung der Bindegewebshüllen nach 3, 6 und 9 Monaten 33

Tab. 3: Mikroskopische Beurteilung der Gewebe- und Knorpelkegel nach 3, 6 und 9 Monaten 40

A. EINLEITUNG

In der plastischen - rekonstruktiven Chirurgie ist man immer wieder gezwungen, größere Gewebsdefekte zu ersetzen. Dies kann durch körpereigenes oder körperfremdes Material geschehen, wobei beide Verfahren die allgemein bekannten Vor- und Nachteile haben.

Im Fachbereich der HNO-Heilkunde, Gesichts- und Kieferchirurgie, müssen z.B. Nasenbeine ergänzt bzw. ersetzt, Defekte im Stirnbereich nach Unfällen oder Radikaloperation der Stirnhöhle aufgefüllt und ausgeglichen werden.

Dazu wurden Tantalplatten (BRADFORD und LIVINGSTEN 1946, STRELI 1973, ZEHM 1976), Kunststoffe wie Palacos und Paladon (OTTO 1958, GABKA 1966, OEST 1971) oder autologes Material wie Rippe (LONGACRE und DE STEFANO 1957, GÜNTHER 1967, STRELI 1973, KÖHLE und ZISSER 1973, SCHWENZER 1976) und Rippenknorpel (PEER 1943, MÜHLBAUER, SCHMIDT-TINTEMANN und GLASER 1971), sowie Beckenkamm (GÜNTHER 1967, FRIES 1970, DÜKER, HÄRLE und NIEDERDELLNER 1976) verwendet.

Autologes Material hat eine sehr gute Einheilungstendenz. Es bedingt aber oft unschöne Entnahmedefekte. Zudem gelingt es nicht immer, ein ausreichend großes Stück zu entnehmen und daraus en bloc den benötigten Füllkörper zu schnitzen, abgesehen von der besonderen Geschicklichkeit, die dies vom Chirurgen verlangt, um z.B. ad hoc, ein Ohrmuschelskelett zu schnitzen.

Zur Herstellung von Ohrmuschelskeletten sind deshalb seit Jahren Tantalformen im Handel erhältlich. Sie werden mit Knorpelchips gefüllt und dann mit einem Schnitt unter die Bauchhaut des Patienten implantiert. Wird die Form nach Monaten entfernt und geöffnet, so erhält man ein Knorpel-Bindegewebestück, welches ein Abbild der vorgegebenen Form darstellt (PEER 1943).

Zur Defektfüllung benötigt man individuelle Formen, Tantalformen scheiden aus Preisgründen aus, obwohl die Dicke der Schalenform, ihre Größe und Anzahl der Perforationen wegen der Stabilität des Blockes günstig gewählt werden könnten. WALTER hat deshalb Formen aus Kunststoff hergestellt und damit gute Ergebnisse erzielt.

Die breite Anwendung scheiterte jedoch an der sehr arbeitsaufwendigen Formherstellung, die über Duplikatform, Gegenform und Preßform erfolgen mußte.

Es war deshalb angezeigt, nach Wegen zu suchen und durch Modifizierung der Technik eine Vereinfachung des Verfahrens zu erreichen, damit die sich biologisch bereits bewährte Methode eine breite Anwendung finden konnte.

B. PROBLEMSTELLUNG

Die Technik, aus gewürfeltem Knorpel einen geformten Span herzustellen, ist altbekannt (PEER 1943, AUFRICHT 1947, PEER 1948, LEMPERG 1967, GÜNTHER 1967, NAGEL 1976).
Die älteste Literaturstelle fanden wir aus dem Jahre 1943. Damals benutzte PEER kleingewürfelten Rippenknorpel zur Defektfüllung im Stirnbereich.
Die breite Anwendung scheiterte jedoch an der Schwierigkeit, billig und schnell geeignete Leerformen herzustellen. Es sollte deshalb geprüft werden, ob mit dem Verfahren des Tiefziehens, wie es u.a. in der Industrie und der Zahnheilkunde allgemeine Anwendung findet, nicht möglich wäre, einfacher die benötigte Form herzustellen. Zudem sollte versucht werden, Aufwand und Kosten so klein wie möglich zu halten, um die Anwendung nicht an hohen Anschaffungskosten scheitern zu lassen.
Auch die manuelle Fertigkeit, die man zur Formgebung benötigt, sollte nicht eine spezielle Vorbildung erfordern und nicht das manuelle Geschick eines Chirurgen überschreiten.

Um dieses Ziel zu erreichen, gilt es folgende Probleme zu lösen:

1. Herstellung eines Tiefziehapparates, der so einfach gebaut ist, daß er auch in kleinen, krankenhauseigenen mechanischen Werkstätten hergestellt werden kann.
2. Suche eines Kunststoffes, der bei leicht erreichbaren Temperaturen verarbeitet werden kann und zudem im ausreichenden Maße gewebsfreundlich ist.
3. Herstellung einer Positivform aus Metall oder Gips, die zur Formgebung der Kunststoffolien dient.
4. Suche nach einer geeigneten Wärmequelle und einer preisgünstigen Vakuumpumpe.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Technik

1.1. Beschreibung der Technik

Die Verarbeitung von Kunststoff durch das Vakuum- und Druckluftverfahren findet in der Industrie breite Anwendung.
Die dazu benötigten Warmformmaschinen bestehen in ihrem Grundaufbau aus (HÖGER 1971)

1) Wärmequelle
2) Maschinengestell
3) Vakuumanlage
4) Spannrahmen

1.1.1. Wärmequelle

Die vorwiegend verwendeten Energiespender kommen aus der Gruppe der Heizstrahler. Dabei handelt es sich um Infrarotstrahler wie z.B. Quarzstrahler und Keramikstrahler, die für eine schonende und gleichmäßige Erwärmung der Platten sorgen, ohne Oberflächenschäden zu erzeugen.
Als Wärmequellen stehen aber auch noch die Kontaktheizung und die Kammerheizung (Heißluft, Dampf, Wasser) zur Verfügung.

1.1.2. Maschinengestell

Für das Maschinengestell lassen sich keine einheitlichen Konstruktionsprinzipien erarbeiten.
In Abhängigkeit von ihren Aufgaben und ihrer Wirtschaftlichkeit werden sie von den Herstellern in unterschiedlicher Weise gebaut.

1.1.3. Vakuumanlage

Die Feinheit der Konturenwiedergabe einer abzubildenden Form wird neben der oben bereits erwähnten gleichmäßigen Durchwärmung der Folie auch von der Pumpleistung und Soggeschwindigkeit der Vakuumanlage bestimmt.
Dies trifft vor allem auf die Verarbeitung dünner Folien zu. Sie können zwar schnell auf die gewünschte Verarbeitungstemperatur erhitzt werden, kühlen aber ebenso rasch wieder ab. Deshalb muß gerade bei diesen Folien der Augenblick der Vakuumerzeugung günstig gewählt und das Vakuum schnell erzeugt werden, bevor die Verformungstemperatur sinkt. Zu diesem Zweck werden Drehschieber- oder Servopumpen verwendet.

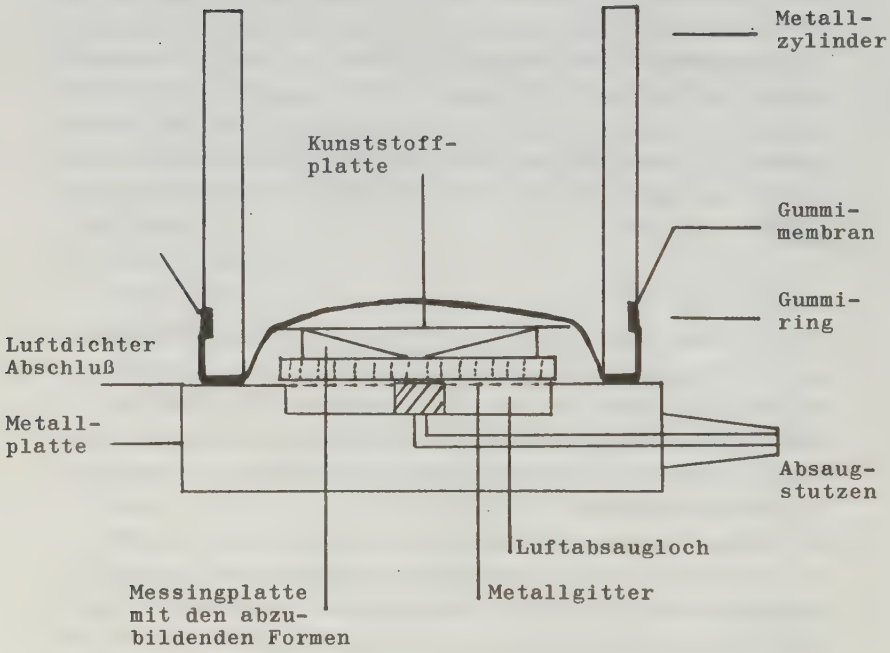
1.1.4. Spannrahmen

Um ein Heben und Senken der Folien während der Aufwärmphase weitgehend zu vermeiden, sind die gebräuchlichen Warmformmaschinen mit einem Spannrahmen ausgestattet. Es handelt sich hierbei um einen Klapprahmen, bestehend aus einem unteren und einem oberen Spannrahmen, der die Folie sicher fixiert (HÖGER 1971).
Zu dieser Grundausstattung der Maschinen gesellt sich meist noch ein mehr oder minder umfangreiches Zubehör, wodurch die Anschaffungskosten zusätzlich erheblich steigen. Um einwandfreie Kunststofformen zu erhalten, ist der Kauf dieser teuren Geräte nicht erforderlich.

1.2. Beschreibung unseres Apparates

Unser Gerät besteht aus drei Teilen:
Einer Alu-Platte mit Absaugstutzen, einem Alu-Zylinder und einer Gummimembran.
Die Metallteile unseres Gerätes sind so einfach konstruiert, daß sie auch von einer einfach eingerichteten medizinischen Werkstatt hergestellt werden können.

Skizze 1: Skizze unseres Gerätes zur Herstellung von Kunststofformen



Dabei wird eine vollkommen plane Metallplatte, deren Radius etwas größer ist als der Zylinderradius, mit sternförmig eingefrästen Luftabsauglöchern versehen. Durch eine gemeinsame Verbindung mit dem Absaugstutzen kann die sich über der Platte befindliche Luft abgesaugt werden.

Ein Metallzylinder, an einer Seite mit einer Gummimembran verschlossen, wird derart auf die Alu-Platte gestellt, daß die Zylinderwände luftdicht mit der Platte abschließen. Legt man die abzubildende Positivform auf die Platte und stülpt den Zylinder darüber, so wölbt sich die Gummimembran zwar aus, legt sich aber den Konturen des Körpers noch nicht an; erst wenn man unter der Membran ein Vakuum erzeugt, schmiegt sich die Membran der Körperoberfläche haargenau an. Dieses Prinzip macht man sich in der Warmformung von Kunststoffen zunutze.
Legt man erwärmte Kunststoffolien zwischen abzubildende Form und Membran, so umschließt sie den Körper dicht und modelliert die weiche Kunststoffplatte exakt den Körperoberflächen an.
Zur Erzeugung des dafür erforderlichen Vakuums eignet sich eine Wasserstrahlpumpe, die einmal leicht zu beschaffen und zum anderen preisgünstig ist. Natürlich kann auch eine der oben erwähnten Pumpen oder eine Motorpumpe, wie sie im OP Verwendung findet, benutzt werden.
Durch dieses relativ einfache Verfahren können aus verschiedenen Kunststoffen beliebige Formen hergestellt werden, vorausgesetzt, die Warmformtemperatur liegt in der Heizkapazität des Umlufttrockenschrankes und der Verformungsdruck (= Luftdruck - Restdruck unter der Membran) kann durch die Wasserstrahlpumpe erreicht werden.
Auch die Gummimembran muß hitzebeständig sein und bei hohen Temperaturen ihre Permeabilität für Luft nicht verändern.

2. Kunststoffolien

2.1. Allgemeines zum Kunststoff

Kunststoffe. Hinter diesem Begriff verbirgt sich eine Vielzahl von unbelebten, synthetischen Werkstoffen, die besonders in den letzten 30 - 40 Jahren mehr und mehr Einzug in unser Leben gehalten haben.
Sie haben den Einsatz tierischer, pflanzlicher und mineralischer Produkte wie Horn, Holz und Metall in vielen Gebieten ersetzt und sie zudem vielfach hinsichtlich Beständigkeit und Verwendungsmöglichkeit übertroffen. So haben sie nicht nur in der Industrie, sondern auch in der Medizin einen festen Platz inne. Einwegartikel, die besonders strengen hygienischen Anforderungen unterstehen, sind aus Kunststoff. Ebenso zahlreiche Apparate und Geräte (LEHMANN 1972).
Eine Sonderstellung nehmen jedoch aus Kunststoff gefertigte Prothesen ein. Sie dienen besonders in der Chirurgie zum Ersatz von Organen, Organteilen und in der Funktion wertlos gewordenem Gewebe (SCHMACKE 1971, GONZALES 1978).
Doch aus der Vielzahl von Kunststoffen, die uns Forschung und Industrie anbieten, ist nicht jeder zum Einsatz im menschlichen Körper geeignet.
Vielmehr müssen sie eine Anzahl von Bedingungen erfüllen, die für ihre Anwendung im Organismus unerläßlich sind. Setzt sich der Arzt oder Forscher leichtfertig über sie hinweg, muß er mit einer toxikologischen und allergischen Reaktion des Organismus auf den unbelebten Fremdkörper rechnen (SCHNELL 1971).

Nach TRAUNER (1961), KLIMMER (1963), BERGER (1963), CONTZEN (1967) sowie Auskünften des Herrn WIEGAND und nach MIENES (1970) sollen die Stoffe folgende Eigenschaften besitzen:

1) Möglichst auspolymerisierte Makromoleküle sein.	d.h. nur wenig reaktive Monomere enthalten.
2) Wenig Wasser aufnehmen.	Je weniger Wasser ein Kunststoff aufnimmt, desto reizloser ist er auf die Umgebung, und um so weniger anfällig ist er selbst.
3) Rein sein.	d.h. frei sein von Zusätzen wie Additiva und Stabilisatoren, die den Kunststoff verlassen und eine nicht absehbare und unkontrollierbare Reaktion mit den Gewebssäften eingehen.
4) Chemisch beständig sein.	Der Kunststoff darf durch Körpersäfte weder angegriffen noch verändert werden.
5) Eine glatte Oberfläche besitzen.	Um eine Entzündungsreaktion und Traumatisierung des Lagergewebes so gering wie möglich zu halten.
6) Ausreichende mechanische Festigkeit besitzen.	Um Ersatzfunktion übernehmen zu können.
7) Beliebig formbar sein.	
8) Leicht zu sterilisieren, zu besorgen und zu lagern sein.	Gassterilisation mit Äthylenoxyd.
9) Keine zelltoxische oder kanzerogene Wirkung auf das Lagergewebe ausüben.	

Unser Bestreben ist es, unter Berücksichtigung der obengenannten Fundamentalbedingungen aus der bunten Palette von Kunststoffen die herauszufinden, die sich nach unserem Verfahren möglichst einfach verarbeiten lassen und darüber hinaus besonders gewebsfreundlich sind.
Zur näheren Prüfung für unsere Zwecke haben wir PMMA, PE und Celluloseacetobutyrat ausgewählt.

2.2. Polymethylmetakrylat

2.2.1. Chemische Eigenschaft

Ausgangsprodukt dieses Kunststoffs, der 1933 unter dem Handelsnamen Plexiglas weltweit bekannt wurde, sind die Methylester der Methacrylsäure. Heute sind es Aceton (aus Erdöl gewonnen) und Blausäure, die durch Verbrennung eines Gemisches aus Erdgas und Ammoniak am Platinkontakt hergestellt werden (DOMINGHAUS 1976).
Durch Substanz-, Suspensions- oder Emulsionspolymerisation von Methacrylsäureestern entsteht ein glasklares Polymerisat mit einem Molekulargewicht von ca. 10^6 (WIEGAND 1978).

2.2.2. Kennzeichnende Eigenschaften

Polymethylmethakrylat zeichnet sich durch hohe Härte, Festigkeit, Steifigkeit und einer relativ kratzfesten, glänzenden Oberfläche aus.
Über diese Eigenschaften hinaus läßt es sich im thermoplastischen Bereich (200^{o} C zähe Schmelze) leicht verarbeiten. Es ist physiologisch unbedenklich und hat in der Medizin bereits Anwendung gefunden (DOMINGHAUS 1976).

2.2.3. Verhalten gegenüber Chemikalien

PMMA ist beständig gegen schwache Säuren und Laugen sowie gegen Benzin, Dieselöl und andere mineralische Öle.

Polare und die meisten organischen Lösungsmittel greifen es an und fördern seinen Abbau.
Da der Kunststoff spröde ist, können unter Belastung Spannungsrisse auftreten, besonders, wenn aggressive Substanzen wie 20 %ige Natronlauge, Paraffinöl, Glycerin oder Wasser auf ihn einwirken (WIEGAND 1978).

2.2.4. Physikalische Eigenschaften

Von den kennzeichnenden physikalischen Eigenschaften des PMMA möchte ich hier seine Dichte von 1,18 g/cm^3 erwähnen. Sie liegt um die Hälfte niedriger als die der organischen Gläser. Seine Warmformtemperatur liegt bei 150 - 170° C und die Wasseraufnahme bei 70 mg% nach 4 Tagen.
Im medizinischen Interesse steht sein Verhalten gegenüber energiereichen Strahlen. Bereits bei Dosen von 1×10^{-2} J/Kg kommt es zur Gelbfärbung, ohne daß sich mechanische Eigenschaften ändern. Dosen von 10^5 J/Kg führen allerdings zum Abbau (DOMINGHAUS 1976).

2.3. Polyäthylen

2.3.1. Chemische Eigenschaft

Polyäthylen gehört wie Polypropylen und Polybuten zur Gruppe der Polyolefine.
Die Polymerisation des Äthylengases erfolgt im wesentlichen nach 2 Verfahren: dem Hochdruck- (1933 USA) und dem Niederdruckverfahren. Beim erstgenannten Verfahren beträgt der Druck 1 500 - 2 000 atü, bei ca. 200° C und 0,02 % Sauerstoff als Katalysator (BIEDERBICK 1970).
1952 wurde im Ziegler-Verfahren das Niederdruckpolyäthylen oder HDPE (high density-PE) hergestellt. Bei einer Temperatur von 20 - 70° C und normalem Druck wird nicht Sauerstoff, sondern Triäthylaluminium Al $(C_2H_5)_3$ und Titantetrachlorid Ti Cl_4 als Katalysator benützt. Ein Katalysator also auf metallischen Verbindungen. Als Dispergierungsmittel dient Dieselöl (SÄCHTLING-ZEBROWSKI 1974).

2.3.2. Kennzeichnende Eigenschaften

In unseren Versuchen haben wir uns für das Niederdruckpolyäthylen entschieden, das auch als Hartpolyäthylen bezeichnet wird, denn es zeichnet sich im Gegensatz zum PE weich, durch einen linearen Kettenaufbau höherer Dichte, Kristallinität, Zugfestigkeit, Steifigkeit, Härte und eine größere Chemikalientauglichkeit aus (SCHNELL 1971, DOMINGHAUS 1976). - Alles Eigenschaften, die für seinen Einsatz in unserem Versuch sprechen. Hinzu kommt, daß Polyäthylen hoher Dichte dank seiner geringen Wasseraufnahme und Temperaturbeständigkeit kochfest ist und sich leicht sterilisieren läßt (SÄCHTLING-ZEBROWSKI 1974), denn ein Abbau durch Wärme erfolgt erst bei 290° C (BIEDERBICK 1970, SÄCHTLING-ZEBROWSKI 1974).
Mit zunehmendem Polymerisationsgrad und damit Molekulargewicht (10 000 - mehrere Millionen) nimmt zwar die Schlagzähigkeit und Reißfestigkeit zu, aber die Verarbeitung wird naturgemäß schwieriger (WACKER-CHEMIE 1972).
Allen Polyäthylenen ist ein wachsartiges, weißes, je nach Dichte und Dicke transparentes bis opakes Aussehen eigen sowie eine ausgezeichnete Witterungsbeständigkeit.

2.3.3. Verhalten gegenüber Chemikalien

PE ist chemisch mit den Paraffinen verwandt und besitzt auch deren unpolaren Charakter. Es ist daher gegen wäßrige Lösungen von Salzen, Säuren und Alkalien beständig, soweit es keine kräftigen Oxydationsmittel sind.
Bis zu 60° C löst sich Polyäthylen in keinem Lösungsmittel, sondern wird nur angequollen, von unpolaren Lösungen mehr als von polaren. Am stärksten wirken aliphatische, aromatische und chloride Kohlenwasserstoffe (wie Benzin, Benzol, Trichloräthylen), die schon bei niedrigen Temperaturen durch PE diffundieren. Die Differenz ist um so stärker, je höher die Temperatur und je geringer der Kristallinitätsgrad ist. Starke Oxydationsmittel wie rauchende Schwefelsäuren, konzentrierte Salpetersäure und Chlorsulfonsäure greifen an (BIEDERBICK 1970, SÄCHTLING-ZEBROWSKI 1974).

2.3.4. Physikalische Eigenschaften

Herausragende physikalische Eigenschaft des PE ist seine hohe Isolationseigenschaft.
Gegen ionisierende Strahlen nicht zu hoher Dosisleistung ist PE begrenzt beständig. Denn bei einer Strahlendosis von 10^5 J/Kg, in Abwesenheit von Luft, wird es zerstört (DOMINGHAUS 1976).
Die Erweichungstemperatur dieses Kunststoffes liegt bei 127 - 131° C. Die Wasseraufnahme von nur 0,5 mg% nach 4 Tagen ist gering.

2.4. Celluloseacetobutyrat

2.4.1. Chemische Eigenschaften

Ausgangsprodukt dieses Kunststoffes ist die in der Natur weit verbreitete Cellulose. Es handelt sich um ein Polysaccharid mit der Summenformel ($C_6H_{10}O_5$), das als Baustoff in Holz, Bast und Baumwolle vorkommt.
Um den obengenannten Kunststoff zu erhalten, wird abweichend von der Nitrierung der Cellulose zum Cellulosenitrit die Veresterung der Cellulose mit organischen Säuren (Säurechlorid, Säureanhydrid) durchgeführt.
Für diese chemische Reaktion ist die Gegenwart eines Katalysators erforderlich. Die organischen Celluloseester sind im Gegensatz zu dem Cellulosenitrat nicht feuergefährlich (DOMINGHAUS 1976, SCHULZ 1959).
Bei Celluloseacetobutyrat wirkt ein Gemisch von Essigsäure- und Buttersäureanhydrid auf Cellulose ein. Es entsteht ein Mischester mit geringem Weichmacheranteil.
Das Verhältnis beläuft sich auf 1/3 gebundene Essigsäure und 2/3 gebundene Buttersäure (SÄCHTLING-ZEBROWSKI 1974).

2.4.2. Kennzeichnende Eigenschaften

Celluloseacetobutyrat (CAB) ist eine glasklare, transparente, thermoplastische Formmasse mit hohem Oberflächenglanz. Dieser Kunststoff ist griffig und zeigt einen hornartigen Charakter.

Mechanische Festigkeit bei hohen und tiefen Temperaturen, geringe Feuchtigkeitsaufnahme und Witterungsbeständigkeit charakterisieren ihn weiterhin (WIEGAND 1978).
Außerdem ist allen CAB-Typen ein mehr oder weniger intensiver Geruch nach Buttersäure eigen, der sich aber nach einiger Zeit verliert.

2.4.3. Verhalten gegenüber Chemikalien

CAB ist beständig gegen Wasser, Benzin, Mineralöl und Leinöl. Es quillt zwar in Anwesenheit von Tetrachlorkohlenstoff, Perchloräthylen, Superkraftstoff und Äther, büßt aber dennoch nichts an Beständigkeit ein. Unbeständig ist CAB gegen Alkohol, Benzol, Xylol, konzentrierte Säuren und Laugen (BAYER LEVERKUSEN AG: Technisches Ringbuch "Cellidor" 1973).

2.4.4. Physikalische Eigenschaften

Kennzeichnend für CAB ist unter anderem seine geringe elektrostatische Aufladung (DOMINGHAUS 1976).
Der Erweichungsbereich dieses Kunststoffes kann bereits mit Temperaturen von 130 - 140° C erreicht werden, während der Warmformbereich erheblich höher, bei 170 - 200° C, liegt.
Die Wasseraufnahme von 35 - 60 mg% nach 4 Tagen liegt höher als PE, kann aber, vergleichen wir diesen Wert mit der Wasseraufnahme bei PMMA, immer noch als relativ gering bezeichnet werden (CARLOWITZ 1963).

2.5. Warum Celluloseacetobutyrat?

Als erster Kunststoff fand Celluloid Einsatz in der Medizin. Er wurde aus Nitrocellulose unter Verwendung eines Gelatinierungsmittels wie Campfer 1871 hergestellt und bereits 1891 durch Hintertoisser sowie Fränkel 1895 zur Reparatur von Schädelknochendefekten herangezogen (LEFAUX 1966, SCHULZ 1964).

Jedoch ohne Erfolg! Denn der Kunststoff erwies sich als untauglich, weil er mit der Zeit an Stabilität verliert, durch ausgelösten Campfer Entzündungsreaktionen unterhält und sogar epileptische Anfälle, KLEINSCHMIDT (1941), verursachen soll (LEFAUX 1966).
Doch erst mit der stürmischen Entwicklung auf den Gebieten der Kunststofftechnik in den letzten 40 Jahren haben wertvolle Kunststoffe wie das bereits besprochene Polymethylmetacrylat und Polyäthylen für die Medizin an Bedeutung gewonnen.
Zahlreiche Forscher haben von 1941 bzw. von 1945 ab diese Materialien in Tierversuchen und Laboratoriumsmessungen untersucht und auf ihre Tauglichkeit hin überprüft. Erwähnen möchte ich hier SCHLER, LOTHROP und FORBES (1941), die die Durchsichtigkeit von Plexiglas zur Beobachtung des Gehirns benutzten. KLEINSCHMIDT verwandte 1941 schon Plexiglas als Schädelknochenersatz bei Kaninchen. BROWN, GRINDLAY und CRAIG untersuchten in Tierversuchen 1947 (USA) die Reaktion der Gehirnhäute auf Polyäthylen (LEFAUX 1966).
Die Reihe der Forscher, die sich auf diesem Gebiet der experimentellen Medizin mit synthetischen Materialien verdient gemacht haben, kann beliebig fortgeführt werden. Es ist aber nicht meine Aufgabe, jetzt einen historischen Überblick über den Einsatz von Kunststoffen in der Medizin zu geben. Ich möchte nur erwähnen, daß alle Autoren sich über die gute Biostabilität und Biokompatibilität von PMMA und PE einig waren und sich ihre Anwendung in der Medizin bewährt hat.
Auch wir haben für unsere Vorversuche Platten der eben erwähnten Kunststoffe benutzt. Ihr Einsatz in den Tierversuchen scheiterte jedoch daran, daß die im Handel erhältlichen Folien aus PMMA nicht dünner als 1 mm waren.
Um die Kanälchen, durch die Gewebe und Gefäße in den Kegelhohlraum vorwachsen sollen, so kurz wie möglich zu halten, haben wir versucht, die Platten auf 180 - 200^{o} C zu erhitzen und unter Druck von 10 t. auf die gewünschte Stärke

von 0,5 mm zu pressen. Der Kunststoff erwies sich jedoch in diesem Temperaturbereich als so zäh, daß er dem Druck nur unwillig nachgab.
Die gepreßte Platte erschien in ihren mechanischen Eigenschaften verändert. Sie wurde spröde und brüchig wie Horn. Diese Platte wie auch die ungepreßten Folien ließen sich nach unserem Vakuum-Tiefziehverfahren nur begrenzt verarbeiten, weil die dafür notwendigen hohen Verformungskräfte durch unsere Wasserstrahlpumpe nicht erzeugt werden konnten.
Der technische Aufwand schien uns in keinem Verhältnis zum Ergebnis zu stehen, deshalb haben wir auf diesen Kunststoff verzichtet.
Versuche mit Platten aus PE (0,5 mm stark, 120 mm Ø) verliefen ebenfalls unbefriedigend, weil sich bei einer Verformungstemperatur von 160 - 170° C der Kunststoff mit der Gummimembran vereinigte.
Dadurch veränderte sich die Oberfläche des Kunststoffes. Sie wurde blasig, rauh, obwohl die Kegelhälften konturenscharf wiedergegeben wurden. Nach diesem Ergebnis haben wir die Verformungstemperatur um 10° C gesenkt. Bei dieser Temperatur sind Gummi und Plastik nicht miteinander verschmolzen. Die angegebene Temperatur erwies sich aber als zu niedrig, um eine genaue Abbildung zu garantieren.
Weitere Versuche haben später ergeben, daß durch Besprühen der Gummimembran mit einem Silikonspray, wie es in der Anästhesie zum Beschichten der Intubationstuben verwendet wird, ein Verkleben zwischen Gummi und Folie, auch bei hohen Temperaturen, vermieden wird (LEISS/PETER 1954).
Verarbeitungstechnische Schwierigkeiten haben uns also davon abgehalten, die bereits in der Praxis bewährten Kunststoffe auch für unsere Versuche zu benutzen.
In der Hoffnung, einen leicht verformbaren und überdies unseren Grundregeln entsprechenden Kunststoff zu finden, haben wir uns für Celluloseacetobutyrat entschieden.
Es wird von der Fa. Bayer AG unter dem Handelsnamen Cellidor hergestellt und ist im Handel auch als Folie (0,5 mm

stark, 120 mm Ø, klar) erhältlich.
Im Gegensatz zu anderen Cellulosetypen enthält Cellidor B nur einen geringen Weichmacherzusatz. Um welchen Weichmacher es sich handelt, ist mir nicht bekannt. In der Praxis finden vor allem Phthalsäureester (Dibutylphthalat, Diotylphthalat) und Adipinsäureester (Dibutyladipinat, Benylbutyladipinat) sowie Phosphorsäureester (Tributylphosphat) Anwendung (SCHULZ 1964). Diese niedermolekularen Stoffe (250 - 500) können sich aus dem Verband des Hochpolymers lösen und wandern.
Obwohl die meisten Weichmacher physiologisch unbedenklich sind, läßt sich eine unkontrollierbare Reaktion mit dem Nachbargewebe nicht ausschließen (WALLACE 1968).
Nach Angaben der Herstellungsfirma soll bei Cellidor B keine Weichmachermikration bekannt sein. Auch die geringe Chemikalienbeständigkeit von CAB ist eine äußere Erscheinung des Weichmachers.
So bedeutend diese Gründe erscheinen mögen, haben wir uns dennoch für seinen Einsatz in unseren Versuchen entschieden, weil sich dieser Kunststoff problemlos verarbeiten läßt. Dank seiner gut thermischen Stabilität läßt sich dieser Kunststoff bereits bei 160° C verformen und bildet Gegenstände konturenscharf ab.
Obwohl seine Verformungstemperatur von den meisten Autoren mit 170 - 190° C angegeben wird, erhält man auch schon bei niedrigeren Temperaturen sehr gute Ergebnisse, ohne daß Spannungsrißbildungen auftreten.
Durch die geringe elektrostatische Aufladung lassen sich die Platten mühelos sauberhalten. Sie ziehen keinen Staub aus der Umgebung an, verschmutzen und verkratzen nicht, denn gerade für Implantationszwecke ist ein glatter Kunststoff ohne Kratzer und scharfe Kanten erforderlich, um nicht unnötig Entzündungsreaktionen zu provozieren.
Wegen der recht niedrigen Erweichungstemperatur kommt auch für diesen Kunststoff nur die Gassterilisation in Frage (SCHNELL 1971).

3. Prüfkörper

3.1. Form der Kapseln

Unsere Kunststoffkapseln haben die Form eines Kegels mit folgenden Abmessungen: H = 2,5 cm, S = 2,6 cm, R = 0,4 cm.

Die Form des spitzen Kegels erschien uns für die nachfolgenden Versuche geeignet, weil wir hofften, eine Antwort darauf geben zu können, inwieweit die Form des Implantates Einfluß auf das Schicksal der Knorpelspäne nimmt, denn Knorpel ist ein stoffwechselträges, bradytrophes Gewebe, frei von Gefäßen und Nerven, das auf die Ernährung per Diffusionem durch das Wirtsgewebe angewiesen ist (KRÜGER 1964).
Die Kunststoffhülle ist zwar zur Formgebung der Späne unerläßlich, stellt aber für sich ein Diffusionshindernis dar, obwohl sie von zahlreichen, 1 mm im Durchmesser betragenden Löchern versehen ist. Die Anzahl der Löcher im Verhältnis zur Kegeloberfläche ist jedoch in der apikalen Hälfte größer als in der basalen. D.h. die Ernährung des Knorpels kann, wenn sie stattfindet, auf Grund der größeren Lochzahl in der oberen Hälfte eher gewährleistet werden als in der unteren.
Die Ernährung der basalen Knorpelanteile im Kerninnern wird darüber hinaus noch durch die längere Diffusionsstrecke erschwert.

3.2. Herstellung der Kapseln

Um einwandfreie Formen zu bekommen, ist es notwendig, die Kunststoffplatten für 3 - 4 Stunden im Wärmeschrank bei 60 - 80° C vorzutrocknen. Geschieht das nicht, so bilden sich bei Temperaturen von 110 - 190° C Bläschen, die nicht auf Überhitzung, sondern auf Feuchtigkeit zurückzuführen sind.
Wir haben das Gerät ohne Folie in der oben geschilderten Anordnung in den Wärmeschrank gestellt und zusammen mit

diesem auf 160° C erhitzt. Daraufhin legten wir die Folie schnell unter die Membran und ließen sie für weitere 10 Minuten im Wärmeschrank. Diese Zeitspanne reicht aus, um den Kunststoff geschmeidig zu machen. Ergibt die Sichtkontrolle, daß die Folie durchhängt und sich der Form anlegt, wird die ganze Vorrichtung zügig aus dem Ofen entfernt, an die Wasserstrahlpumpe zur Erzeugung eines Vakuums angeschlossen und für 2 Minuten unter Sicht geformt.

Die Ergebnisse waren erfreulich. Das Material schmiegte sich konturenscharf der Form an, so daß wir genaue Abbildungen der Kegelhälften erhielten.

Warmformtemperaturen über 170° C sind nicht zweckmäßig, weil das Material zu weich wird und sich unter den Sog bis in die Luftabsauglöcher der Messingform hineinverformt. Die Abbildungen werden nicht besser, sondern können nur mit Mühe von der Messingform getrennt werden.

Nach dem Erhalten der Platten haben wir die einzelnen Kegelhälften aus den Folien herausgeschnitten und ringsherum ein Fähnchen von 2 mm stehenlassen. Die Kanten wurden mit einer Nagelfeile entgratet und ein Paar solange bearbeitet, bis 2 kongruente Kegelhälften entstanden.

Mit einem 1 mm Vidia-Bohrer bohrten wir in jede Hälfte 20 - 22 Löcher in die bereits vorgebildeten Vertiefungen. Der aufgesetzte Bohrer konnte so nicht abrutschen und das Material nicht beschädigen. Mit einer Fräse begradigten wir daraufhin die scharfen Lochkanten, um eine Traumatisierung des Gewebes so gering wie möglich zu halten.
Die seitlich abstehenden Fähnchen versahen wir mit 4 Bohrlöchern zur Fixierung der Kapselhälften.

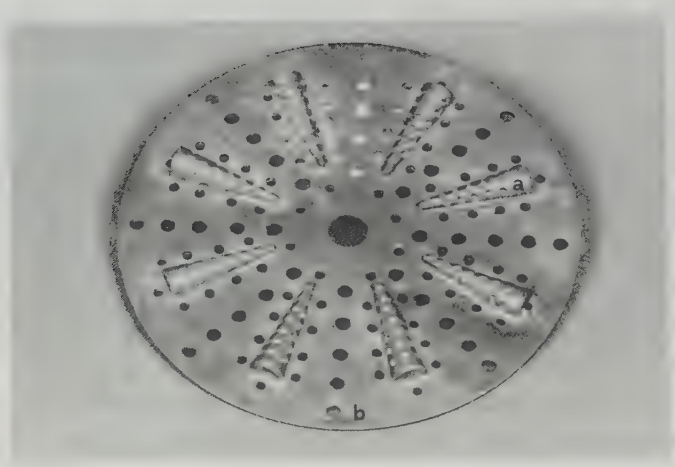


Abb. 1: Positivform aus Messing zur Herstellung der Kunststofformen
a) Aufgelötete Halbkegel aus Messing
b) Luftabsauglöcher

Abb. 2: Tiefgezogene Kunststoffolie, halbiert

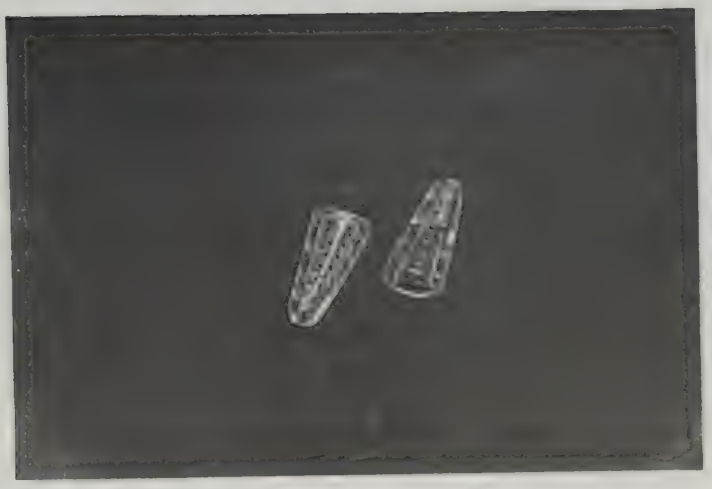


Abb. 3: Ausgeschnittene Kunststofform

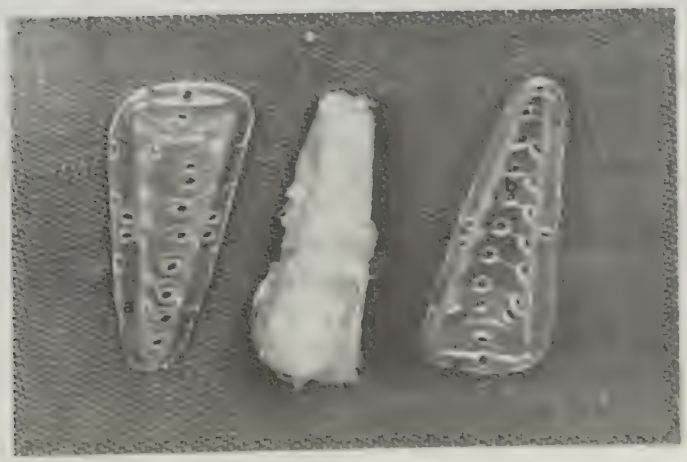


Abb. 4: Kunststofform mit Knorpelkegel nach 9 Monaten
a) Fähnchen
b) Perforation

4. Versuchsanordnung

4.1. Versuchstiere

Für unsere Versuche haben wir Kaninchen gewählt, weil sie sehr häufig in der Knorpelforschung als Empfängertiere dienen und gleichzeitig genügend elastischen Ohrknorpel zur Verfügung stellen, um die Versuche durchführen zu können. Die 12 Neuseeländer-Kaninchen beiderlei Geschlechts hatten ein Durchschnittsgewicht von 3,8 kg. Die Fütterung bestand aus Trockenfutter und Wasser. Haltung erfolgte in Stahlkäfigen. Das durchschnittliche Schlachtgewicht lag bei 4,2 kg.

4.2. Zeitplan

Es standen uns 12 Tiere zur Verfügung, wovon die Tiere 1 - 10 mit je 4 Kunststoffkapseln und die Tiere 11 - 12 mit je 3 Kapseln versehen wurden.
Die gefüllten Kapseln befanden sich bei allen Tieren auf der Position b, c, d, während die Position a bei den ersten zehn Tieren mit leeren Kapseln und bei den letzten zwei Tieren unbesetzt blieb (s. Implantationsschema). Insgesamt wurden 36 gefüllte und 10 leere Formen verteilt.
Die Entnahme erfolgte jeweils nach 12, 24 und 36 Wochen. Jedem der 12 Tiere wurde in beliebiger Reihenfolge, völlig zufällig, nach den oben genannten Zeitintervallen je ein gefüllter Kegel entfernt.
Zusätzlich wurden den ersten 3 Tieren nach 12 Wochen, dem 4., 5. und 6. Tier nach 24 Wochen und dem 7., 8., 9. und 10. Tier nach 36 Wochen die leeren Kapseln aus der Position a entfernt.

4.3. Gewinnung des zu implantierenden Knorpels

1/2 Stunde vor OP-Beginn haben wir dem jeweiligen Tier 0,2 ml Combelen subkutan unter die Bauchhaut injiziert.

Nach ausreichender Sedierung rasierten wir den Tieren ein handtellergroßes Areal in der Mitte des Rückens frei und enthaarten es mit Pilca- und Veet-Creme. Von diesen beiden chemischen Enthaarungsmitteln gaben wir Veet den Vorzug, weil es gründlicher, schonender und hautfreundlicher war als Pilca. Das Ohr haben wir kahlgeschoren, mit Dibromol abgerieben und unter Lokalanästhesie (2 ml Xylocain 1 %ig) 1 - 2 cm über dem Schädeldach abgesetzt. Nach sorgfältiger Blutstillung wandten wir uns dem amputierten rechten Ohr zu und präparierten die Haut mit Skalpell, Schere und Pinzette sorgfältig vom Knorpel unter Schonung des Perichondriums. Den so gewonnenen Knorpel zerschnitten wir gleich in 1 - 2 mm breite Streifen, welche wir noch einmal zerschnitten haben, so daß schließlich quadratische und rechteckige Späne entstanden von 1 - 3 mm Länge.

Die Chips wurden in Ringerlösung aufbewahrt und nach Zerkleinerung des ganzen Knorpels in die Kegelhälften schichtweise aufgepackt. Daraufhin haben wir die Kegelhälften zugeklappt und mit Seide verknüpft.

4.4. Technik der Implantation

Die so mit Knorpelchips ausgestopften Kapseln haben wir für kurze Zeit in Ringerlösung aufbewahrt.

Nach sorgfältiger Reinigung des Operationsgebietes mit Dibromol legten wir in der gleichen Sitzung unter Lokalanästhesie (4 ml Xylocain 1 %ig subcutan am Rücken) einen 4 cm langen Schnitt über den Dornfortsätzen in der Mitte des Rückens an. Um für jede Kapsel möglichst gleiche Ernährungsverhältnisse zu schaffen, haben wir den Schnitt ungefähr 10 cm vom 7. Halswirbelkörper über den Dornfortsätzen der Wirbelsäule angelegt.

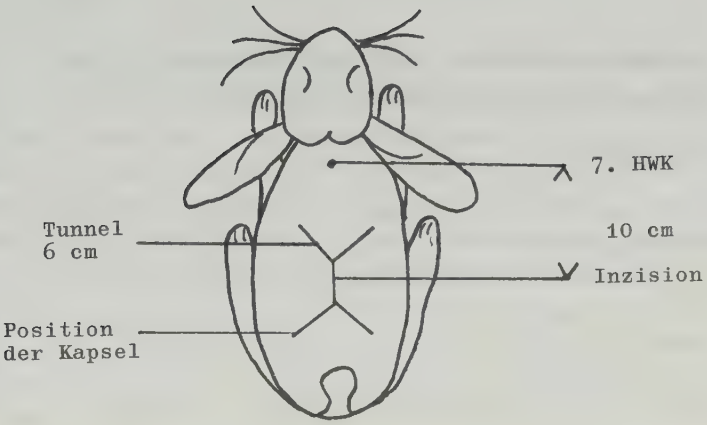
Die Gefäßversorgung der Rückenhaut liegt in der Subcutis. Sie stammt aus 2 Versorgungsgebieten, deren Hauptsämme lateral in einem Abstand von 6 - 7 cm parallel zur Wirbelsäule verlaufen oder durch zahlreiche Anastomosen untereinander

in Verbindung stehen (NAGEL 1976). In diesem Areal haben wir den Schnitt gelegt. Durch Spreizen mit einer Schere legten wir vier 5 - 6 cm lange, subcutane Tunnel an, in die wir je eine Kapsel, entsprechend dem Implantationsschema, einführten.
Es ist darauf zu achten, daß der Tunnel gerade den Durchmesser des Implantates erhält. Ist er zu weit, dann rutschen die Kapseln immer wieder zur Incision zurück. Um dies zu vermeiden, ist es zweckmäßig, die Kapsel mit der Pinzette am Ende des Kanales quer zur Verlaufrichtung des Tunnels zu lokalisieren.
Diese Eingriffe, wie auch die nachfolgenden subcutanen und kutanen Knopfnähte zum Verschluß der Incision, wurden unter sterilen Bedingungen durchgeführt.
Nahtmaterial Catgut, Verband Liquidoplast, sonst kein Verband. Alle Tiere haben trotz Lokalanästhesie diesen Eingriff gut überstanden. In keinem Fall kam es zur Wundinfektion, alle Implantate heilten komplikationslos ein.

4.5. Technik der Implantatentnahme

Um die Reaktion des Lagergewebes auf das Implantat und die Veränderung des Knorpelkegels in Zeitabständen von 12, 24 und 36 Wochen beurteilen zu können, entfernten wir Kapsel plus perikapsuläre Hülle immer en bloc.
Die Operation zur Entnahme der Implantate wurde wieder unter sterilen Kautelen und in Lokalanästhesie durchgeführt. Um an das Implantat zu gelangen, habe ich eine Incision parallel zur Kapsel angelegt. Nach Blutstillung stellte ich mir von diesem Schnitt aus das Implantat dar und trennte es mittels Skalpell und Schere vom Wirtsgewebe. Blutstillung und Vernähen der Incision wie bereits beschrieben.

Nach erfolgter Operation präparierten wir die Hülle von den Kapseln. Lag eine ausgeprägte, bindegewebige Verzahnung zwischen Hülle und Kapsel vor, so mußte dies unter viel Mühe scharf geschehen. Im anderen Fall konnte die Hülle



Skizze 2: Implantations-Schema

problemlos abgestreift werden. Nach Entfernung der Hülle sprengten wir die Kapseln auf und lösten den Knorpel heraus.

5. Histologische Aufarbeitung der Hülle und der Kegel

5.1. Fixierung

Hülle und Kegel wurden getrennt in Gläschen mit Bouinscher Lösung (ROMEIS § 304, 1968) fixiert, in 80 %igem Alkohol ausgewaschen und in Paraffin eingebettet.

5.2. Schnitte

Von jedem Präparat wurden 40 - 65 Schnitte angelegt.

5.3. Färbungen

Es kamen folgende Färbungen zur Anwendung:

1) HE (ROMEIS § 648),
2) Trichromfärbung nach Masson Goldner (ROMEIS § 1538),
3) Weigert's Elastica mit Resorcin-Fuchsin (ROMEIS § 1601),
4) Alcian blau, Kernechtrot nach Gomori (ROMEIS § 737, ARNOLD, M. 1968).

6. Untersuchungsergebnisse

6.1. Makroskopische Beurteilung der perikapsulären Bindegewebshüllen und der Knorpelkegel

6.1.1. Beschreibung der Hüllen nach 3, 6 und 9 Monaten

In der ersten Operation nach der Fremdkörperimplantation haben wir jedem Tier in beliebiger Reihenfolge je eine Kunststoffkapsel einschließlich der perikapsulären Hülle en bloc entnommen.
Während dieser Operation hatten wir zum ersten Mal Gelegenheit, die Implantate in situ zu betrachten.

Soweit es sich unter Operationsbedingungen beurteilen ließ, fanden wir ein makroskopisch reizfreies Gewebelager, ohne sichtbare Anzeichen für eine entzündliche Veränderung vor. Das Gewebe war frei von Druckulcera, Abszessen und Fisteln. Die perikapsuläre Hülle erschien nicht mit der Nachbarschaft verwachsen und ließ sich auch jetzt noch leicht gegen diese verschieben (HELLMICH 1974).
Nach Trennung des perikapsulären Gewebeblocks von der Kunststoffkapsel stellte sich uns eine zarte, weißliche Bindegewebsschicht dar, die unmittelbar der Kapsel auflag. Bei gut erhaltenen Knorpelkegeln erstreckten sich zahlreiche bindegewebige Zügel von peripher durch die Perforationen nach zentral.
In diesen Fällen ließ sich die Hülle nur mit Mühe scharf von der Kapsel trennen.
Fand sich jedoch ein weicher, mit sulzigen Auflagen versehener Knorpelkern, so bestanden auch regelmäßig keine bindegewebigen Verbindungen zwischen Kern und perikapsulärer Hülle, die darüber hinaus noch äußerst zart erschien.
Diese Befunde konnten sowohl nach 3 Monaten als auch nach 6 und 9 Monaten beobachtet werden, ohne daß makroskopisch ein Unterschied in Abhängigkeit von den Zeitintervallen festgestellt worden wäre.

6.1.2. Beschreibung der Knorpelkegel und Gewebekegel nach

6.1.2.1. Drei Monaten

Von den 15 entfernten Kunststoffkapseln enthielten 3 einen Gewebekegel und 12 je einen Knorpelkegel. Die Gewebekegel besaßen eine gute Konsistenz und wiesen ausgeprägte bindegewebige Verbindung mit der perikapsulären Hülle auf.

Unter den 12 Knorpelkegeln befanden sich 3, die ganz mit einer bräunlichen, sulzig-schleimigen Masse bedeckt waren. Drei Kegel aus derselben Serie wiesen derartige Veränderungen nur teilweise auf - entweder lokal begrenzt im Bereich der Spitze oder, was insgesamt häufiger vorkam, im Bereich der Basis.
Die Masse enthielt viel bröckelige Knorpelreste.
Sie konnte mit dem Messer vom festeren Kegel abgestrichen werden, der jedoch auf Druck zerfiel, weil er nicht bindegewebig organisiert war. Die Mehrzahl der Kegel hatte jedoch keinen Form-, Volumen- oder Konsistenzverlust erfahren. Sie fühlten sich prall-elastisch an und füllten das Kapselvolumen vollständig aus, so daß sich auch von dieser Seite kein Anhalt für große Resorptionserscheinungen ergab.

Die oben bereits erwähnten bindegewebigen Stränge gehen intrakapsulär in eine zarte Hülle über, die ihrerseits den Knorpelkegel einscheidet und ihn bindegewebig organisiert.

6.1.2.2. Sechs Monaten

Am 28.1. haben wir in derselben Art und Weise, wie schon beschrieben, den Tieren insgesamt 14 Kunststoffkapseln einschließlich des Lagergewebes entnommen. Da am 16.1.1978 das 1. Tier zum Exitus kam, mußten wir in der 2. Serie leider auf 1 Kapsel verzichten. Von den Kapseln enthielten 12 Knorpelkegel und wieder 3 je einen Gewebekegel. Sie waren wieder fest und standen über Bindegewebszüge mit der Hülle in Verbindung.

Von den 11 Knorpelkegeln erschienen 6 fest, ohne Anzeichen eines Volumenverlustes, 2 füllten zwar das Kapsellumen aus, zeigten aber eine weiche Konsistenz, im übrigen dieselben Eigenschaften wie schon die weichen Kegel aus der 1. Serie. An 3 Kegeln waren die Resorptionsvorgänge bereits so weit fortgeschritten, daß die basale Kegelhälfte nicht mehr vorhanden war, während die apikale Hälfte noch recht fest und vollständig erschien.

6.1.2.3. Neun Monaten

Am 1.5.1978 haben wir 11 Tiere getötet und diese Gelegenheit benutzt, das Lagergewebe der Kapseln großzügig freizupräparieren. Wie bei allen vorangegangenen Operationen fanden wir auch hier ein makroskopisch reizfreies Weichteilgewebe vor ohne Anzeichen für eine entzündliche oder destruktive Veränderung.

In dieser Operation haben wir den Tieren die restlichen 15 Kunststoffkapseln entnommen. 4 enthielten Gewebekegel und 11 je einen Knorpelkegel. Die 4 Gewebekegel unterschieden sich nicht von den bisher beschriebenen Gewebekegeln.
Nach 9 Monaten konnten wir jedoch zum ersten Mal für das Auge sichtbare Kapillaren auf der Kegeloberfläche feststellen. Sie sind ein Beweis dafür, daß mit dem Bindegewebe auch Gefäße in das Kapsellumen eingesproßt sind.

Dennoch weisen 7 der gewonnenen Kegel wieder ausgeprägte Form-, Volumen- und Konsistenzverluste auf, die entweder den ganzen Kegel oder nur die basalen Areale betrafen.
In 2 Fällen blieb nur noch die Spitze von diesen Zerfallsprozessen verschont.
Sie haben wir fixiert, während der Rest verworfen wurde.

Im Gegensatz dazu stehen die restlichen Kegel, die, gemessen an den oben genannten Kriterien, keine Veränderung erfahren haben.

Tabelle 1: Makroskopische Beurteilung der Gewebe- und Knorpelkegel nach 3, 6 und 9 Monaten

Nr.	Entnahme nach Monaten											
	3				6				9			
	Pos.				Pos.				Pos.			
	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d
370	+	-			Exitus nach 3 1/2 Monaten							
371	+			+		-					+	
372	+			-			+			-		
373		+			+		+/-					-
374			+		+	+						+
375				-	+		-			+/-		
376		+/-					+/-		+			+/-
377		+					+		+			+
378				+		+/-			+		-	
379				+/-		+			+		+	
380		+						+			-	
381			+/-					+		-		

\+ = Kegel fest, bindegewebige Organisation, kein Volumenverlust

+/- = Kegel teils organisiert, teils zerstört

\- = Kegel weich, mit sulzigen Auflagen

6.2. Mikroskopische Beurteilung der perikapsulären Bindegewebshülle und der Knorpelkegel

6.2.1. Beschreibung der Hüllen

6.2.1.1. Nach drei Monaten

Bei der mikroskopischen Betrachtung der Gewebehülle stellte sich uns ein recht unterschiedliches Bild dar.

Neben Hüllen mit massiver zellulärer Infiltration finden wir einige ohne Anzeichen für entzündliche oder allergische Veränderungen. Auffällig jedoch ist ein Zusammenhang zwischen stattfindender Knorpelzerstörung und Leukozyteninfiltration in den kapselnahen Hüllenanteilen. Bei ausgedehnten Resorptionsvorgängen an der Kegeloberfläche ist die Rundzellinfiltration in der Hülle am intensivsten, mit Bevorzugung der konischen Kunststoffperforationen und der Kapselkanten.

Anders sieht es an den Stellen aus, wo die Hülle unmittelbar der glatten, polierten Kunststoffoberfläche anliegt. Hier finden wir nur wenige Lymphozyten zwischen dem lockeren, relativ zellreichen Bindegewebe.
Aber nicht nur Lymphozyten, sondern viele eosinophile Granulozyten befinden sich in unmittelbarer Kapselnähe. Mit 2 - 4 % ist ihr Anteil an der Gesamtheit der Granulozyten nur gering, um so auffälliger ist ihr gehäuftes Auftreten. Wie die anderen Mikrophagen, so beteiligen wahrscheinlich auch sie sich an der Resorption von Knorpelgewebe (WALLRAFF 1972).
Nach 3 Monaten zeigt die perikapsuläre Hülle in vielen Fällen einen 3- bis 4-schichtigen Aufbau.
In unmittelbarer Nähe der Kapsel legt sich eine zellreiche, lockere Bindegewebsschicht dem Kunststoff an.
An diese Schicht schließt sich eine zellärmere, bindegewebige Zone an, die in eine gefäß- und nervenführende Binde- und Fettgewebsschicht übergeht. Gefäße in unmittelbarer Kapselnähe sind nur selten anzutreffen.

Ist der Kegel keinen Resorptionsvorgängen unterworfen, sondern erscheint fest und bindegewebig organisiert, dann ist auch die perikapsuläre Hülle reizlos. Sie zeigt keine Zeichen einer starken entzündlichen Infiltration. Sie ist nur von wenigen Lymphozyten und einigen Granulozyten durchsetzt.

6.2.1.2. Nach sechs Monaten

Noch deutlicher als vor 3 Monaten stellt sich jetzt eine 3-Schichtung der Hülle dar, die im wesentlichen jedoch den gleichen histologischen Aufbau aufweist wie die Hüllen nach 3 Monaten.
In Abhängigkeit von dem Ausmaß der intrakapsulär ablaufenden Resorptionsvorgänge finden wir keine, oder nur eine mäßige Rundzellinfiltration in der Hülle. Auch im Bereich der Kunststoffperforation und den angrenzenden Hüllenanteilen ist entweder keine, oder eine geringere Entzündungsreaktion vorhanden als in der 1. Serie.
Im Gegensatz zu den Hüllen aus der 1. Serie finden wir jetzt neben den Lymphozyten kaum mehr eosinophile Granulozyten.

6.2.1.3. Nach neun Monaten

Die perikapsulären Hüllen erschienen nach 9 Monaten wesentlich dünner als nach einer Verweildauer von 3 Monaten. Auch die oben beschriebene 3-Schichtung ist zu Gunsten einer relativ dünnen und zellarmen, bindegewebigen Schwiele gewichen. Die zelluläre Infiltration ist in der ganzen Hülle auf ein Minimum gesunken, während der Anteil an kollagenen Bestandteilen zugenommen hat.

Tabelle 2: Mikroskopische Beurteilung der Bindegewebshüllen nach 3, 6 und 9 Monaten

	Entnahme nach Monaten											
	3				6				9			
	Pos.				Pos.				Pos.			
Nr.	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d
370	+	-				Exitus nach 3 1/2 Monaten						
371	+			+		+/-					+	
372	+			-			+			-		
373		+			+		-					-
374			+		+	+						+
375				-	+		-			+/-		
376		-					-		+			+
377		+					+/-		+			+
378				+		+/-			+		-	
379				+		+			+		+	
380		+						+			-	
381			-					+/-		-		

\+ = Reizlose Hülle mit vereinzelten Zellinfiltraten im Bereich der Kunststoffperforation

+/- = Ausbildung einer Hülle mit mäßiger Rundzellinfiltration

\- = Massive, zelluläre Infiltration im perikapsulären Gewebe

6.2.2. Beschreibung der Knorpelkegel

6.2.2.1. Nach drei Monaten

Auch die mikroskopische Betrachtung der Knorpelkegel bietet kein einheitliches Bild.
Neben den schon erwähnten ausgedehnten Resorptionsvorgängen finden wir Mikroabszesse und Knorpelverknöcherungen neben avitalen Spänen und arealen mit vitalen Knorpelzellen.
Zunächst möchte ich näher auf die Knorpeldestruktion eingehen.

Knorpeldestruktion.
Sie spielt sich bei einem Teil der Kegel zunächst in der Peripherie ab, um dann im Laufe der Zeit nach zentral fortzuschreiten. Am Kegelrand zeigt sich in diesen Fällen ein Saum aus Zell- und Gewebetrümmern, durchsetzt von zahlreichen Entzündungszellen und Riesenzellen.
Es handelt sich um eine eitrige, abszidierende Entzündung, die sowohl die Knorpelspäne als auch das zwischen den Spänen gelegene Bindegewebe zum Einschmelzen bringt.
Neben diesen Mikroabszessen, die im Laufe der Zeit den ganzen Knorpelkegel zerstören können, begegnen uns Knorpelresorptionsvorgänge, die nicht so rasant verlaufen. Sie werden von Mikrophagen getragen, deren Aktivität dahin geht, in den Knorpelspan einzudringen und zunächst oberflächlich, vermutlich auf enzymatischer Ebene, die Interzellularsubstanz zu phagozytieren. Frei von der schützenden Interzellularsubstanz werden die Knorpelhöhlen aus dem Span ausgelöst und abgebaut (BARGMANN 1967).
Dieser Prozeß beginnt meistens an den Spanenden, wo das Perichondrium fehlt, oder an den Seiten, wo es zum Beispiel bei der Präparation des Knorpels beschädigt wurde. Gelingt es den Mikrophagen, die Chondrozytenhöhlenwand an einer Stelle zu zerstören, so dringen sie in die leere Höhle ein, um sie zu besiedeln.

Das Resultat dieser Veränderungen sind ausgedehnte Form- und Volumenverluste der Knorpelkegel, die sie zur plastischen Defektfüllung unbrauchbar machen, obwohl die zentral gelegenen Späne in ihrem vollen Volumen noch erhalten sind.

Kerne färben sich nicht an. Der Knorpel ist avital, unabhängig von der Lage im Kegel. Die Grundsubstanz färbt sich bei den peripher gelegenen Spänen stärker an als bei den zentral gelegenen. Bindegewebe sproß selten in die Späne ein, und wir finden keine Anzeichen für Ossifikation. Innerhalb eines Kegels sind die oben beschriebenen Veränderungen jedoch Schwankungen hinsichtlich ihrer Intensität, Ausdehnung und Lokalisation unterworfen.

Ossifikation des Knorpels.
In einigen Kegeln finden wir ausgedehnte Verknöcherungen sowohl der Knorpelspäne als auch des Bindegewebes. Ihren Ausgang nehmen diese Veränderungen von der zunehmenden Mineralisation der Späne. Wie viele andere tote Gewebe, so fungieren auch diese Chips als Kalkfänger. Osteoblasten lagern sich der verkalkten Knorpelgrundsubstanz an und bilden neuen Knochen, der in Form von Knochenbälkchen Hohlräume einschließt (HERRATH 1972). Sie enthalten Fettzellen, Blutkapillaren, viele eosinophile Granulozyten und einige Megakaryozyten und Lymphozyten.
Neben diesen Knochenanbauflächen finden wir auch Knochenabbauflächen mit Osteoklasten in Howshypsche Lakunen.
Diese Vorgänge gehen nicht ohne Volumenverlust der Knorpelspäne einher, die bis auf die Verkalkungsherde resorbiert werden.

Knorpelneubildung?
In 4 von 12 Knorpelkegeln finden wir nach 3 Monaten in unterschiedlichem Ausmaß auch vitale Knorpelzellen. Sie liegen vornehmlich an der Peripherie des Kegels in der Nähe von Gefäßen und scheinen nicht nur die Späne, sondern auch das Bindegewebe mit einzubeziehen, so daß ehemalige Spangrenzen kaum mehr zu erkennen sind.

Ossifikation wie auch vitale Knorpelzellen finden wir nur in festen, bindegewebig organisierten Kegeln vor. Sie sind ebenfalls von einer zarten Hülle umgeben, die die Späne einschließt und durch Bindegewebszapfen mit der perikapsulären Hülle in Verbindung steht. Zwischen den Spänen befindet sich zellarmes, sklerosiertes Bindegewebe.

6.2.2.2. Nach sechs Monaten

Die 6 Monate alten Knorpelkegel sind an den von Resorption freien Stellen von einer dünnen Bindegewebshülle umgeben. Trotz bindegewebiger Einscheidung kann zentral die Knorpelresorption weiter fortschreiten.
Auf die perikapsuläre Hülle scheinen diese Resorptionsvorgänge einen geringeren Einfluß zu nehmen, weil durch die bindegewebige Einscheidung des Kegels die freie Gewebssaft- und Zellmigration in beiden Richtungen eingeschränkt ist. Die Hülle erscheint deshalb reizfreier.
Jetzt treffen wir auch zum ersten Mal auf Gefäße, die mit dem Bindegewebe ihren Weg in das Kapsellumen gefunden haben. Sie üben jedoch keine nutritive Wirkung auf die Späne aus, die nach wie vor avital im Kegel liegen.
Wenn aber nach 6 Monaten der Kegel makroskopisch als matschig-bröckelig beschrieben wird, so zeigt sich im histologischen Schnitt stets das gleiche Bild, nämlich eine homogene, zelluläre Infiltration des ganzen Präparates. -
Eine zentral besonders weit fortgeschrittene Knorpeldestruktion, so daß nur noch einige Knorpelspantrümmer zurückbleiben. Das Bindegewebe zwischen den Spänen ist stark aufgelockert, und nur schmale Hüllsegmente umgeben den Kegel.
In den festen Kegeln finden wir selten vitale Knorpelzellen, wohl aber Verknöcherung der Späne als auch des Gewebes zwischen den Spänen.

6.2.2.3. Nach neun Monaten

In den festen Kegeln haben im Unterschied zu den jüngeren die Verknöcherungen größere Ausmaße angenommen.

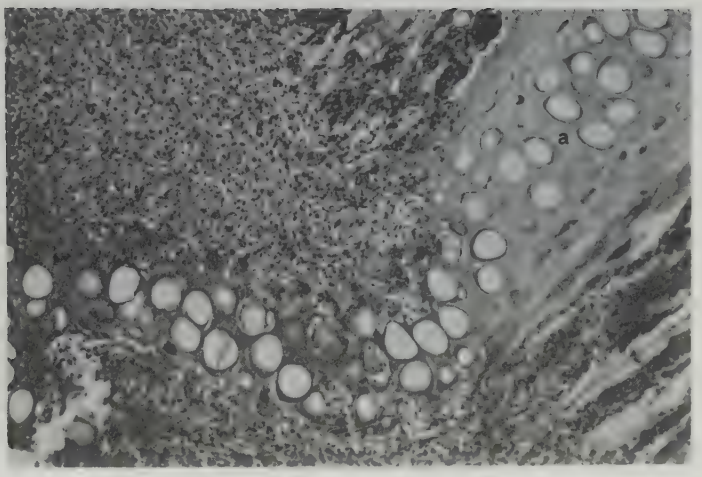


Abb. 5: Eitrige Knorpel- und Gewebedestruktion
3 Monate, Färbung: Masson Goldner
Vergr.: 650-fach
a) Avitaler Span

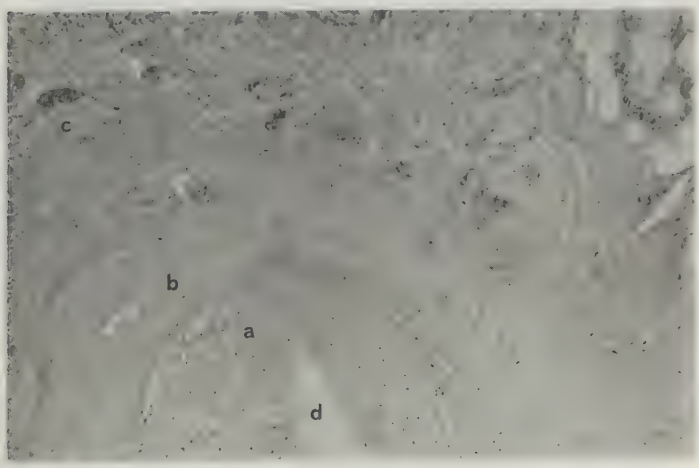


Abb. 6: Ausschnitt Bindegewebshülle mit typischer Dreischichtung
6 Monate, Färbung: Masson Goldner
Vergr.: 260-fach
a) Lockere Bindegewebsschicht
b) Zellarme Bindegewebsschicht
c) Gefäße - und Nerven-führende Binde-Fettgewebsschicht
d) Hohlraum, Lumen

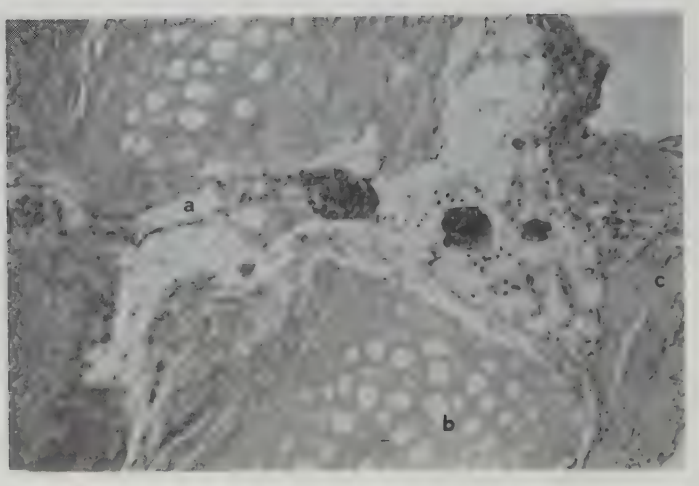


Abb. 7: Einsprossendes Gefäß in den Knorpelkegel, ohne nutritiven Effekt
9 Monate, Färbung: Masson Goldner
Vergr.: 384-fach
a) Einsprossendes Gefäß
b) Span
c) Bindegewebskegel durch eine Kunststoffperf.

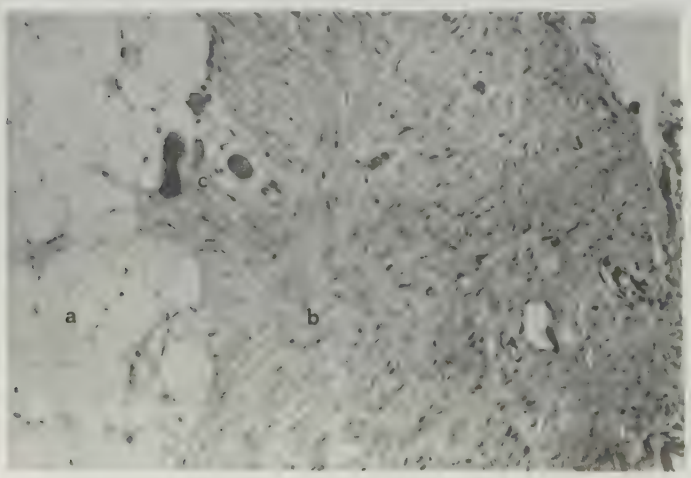


Abb. 8: Gewebekegel mit bindegewebiger Hülle, Fettkern und vereinzelten Kapillaren. Ausschnitt.
9 Monate, Färbung: Masson Goldner
Verg.: 650-fach
a) Fettkern
b) Hülle
c) Kapillare

Abb. 9: Ausschnitt Knorpelkegel mit Alcian blau positivem Knorpelzellareal
3 Monate, Färbung: Alcian blau
Vergr.: 104-fach

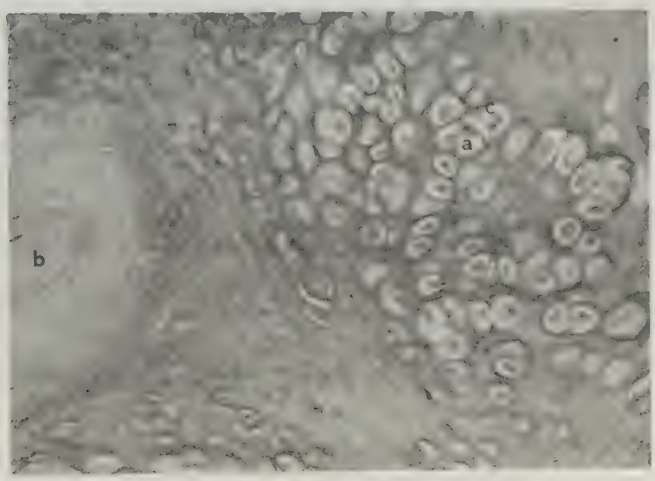


Abb. 10: Alcian blau positive Knorpelzellen in der Nähe eines Gefäßes
3 Monate, Färbung: Alcian blau
Vergr.: 650-fach
a) Areal
b) Gefäß
c) Zellkern mit Kernechtrot

Tabelle 3: Mikroskopische Beurteilung der Gewebe- und Knorpelkegel nach 3, 6 und 9 Monaten

	Entnahme nach Monaten											
	3				6				9			
	Pos.				Pos.				Pos.			
Nr.	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d
370	+	-			Exitus nach 3 1/2 Monaten							
371	+			+		-					-	
372	+			-		+				-		
373		+/-			+		+					(-)
374			+		+	+						+
375				-	+		-			+/-		
376		+/-					+/-		+			+/-
377		+					-		+			+/-
378				+/-		-			+		(-)	
379				-		+/-			+		+	
380		+/-						+			-	
381			+/-					+		(-)		

(-) = nicht fixiert

\+ = Reizfreier Kegel, ausgeprägte Schwielenbildung, geringe Knorpelresorption

+/- = Mäßig bis starke Rundzellinfiltration, begrenzte Knorpelzerstörung, stellenweise Schwielenbildung

\- = Massive, diffuse zelluläre Infiltration des Kegels mit ausgeprägter Knorpeldestruktion

Nach 9 Monaten finden wir in den Kegeln die stärkste Vaskularisation, die deutlicher ist als nach 6 Monaten und vornehmlich in der apikalen Kegelhälfte auftritt. Dort zeigen sie sich besonders in der Peripherie und nehmen zentralwärts ab.
Vitale Knorpelzellen, wie wir sie nach 3 Monaten feststellen konnten, haben wir jetzt nicht mehr gefunden.

6.3. Beurteilung der Ergebnisse

6.3.1. Knorpelresorption, Knorpeldestruktion und ihre möglichen Ursachen

6.3.1.1. Ernährungsstörungen

In unserem Versuch haben wir die Kunststoffkapseln mit frischen Chips aus elastischem Ohrknorpel gefüllt. Obwohl es sich um eine Implantation von autologem Knorpel handelt, beobachteten wir innerhalb der 3 Serien Resorptionsvorgänge, wie wir sie in dieser Häufigkeit nicht erwartet hätten.

Während in der 2. Serie der prozentuale Anteil von verwertbaren Knorpelkegeln noch bei 54,5 % lag, schrumpfte die Zahl in der 3. Serie auf 36,3 % zusammen, wobei auch die Knorpelkegel als wertlos gelten, die nur lokal begrenzte Substanzverluste aufwiesen.
Eine eindeutige Zuordnung schlechter Resultate zu bestimmten Tieren oder Positionen innerhalb des Tierkörpers ist, wie es auch aus der Tabelle ersichtlich ist, nicht möglich.
Wollen wir uns Gedanken über den Grund des schlechten Ergebnisses machen, so können wir ursächlich sicherlich nicht allein den Kunststoff oder seine mögliche schädigende Wirkung auf die Hülle und den Knorpel heranziehen. Vielmehr müssen wir bedenken, daß wir den Knorpel aus seiner alten Umgebung heraus, im Rahmen der autologen Transplantation,

an einen fremden Ort verpflanzt haben. Durch diesen Vorgang tritt sicher ein Abfall der Stoffwechselaktivität ein, der möglicherweise das Absterben der Chondrozyten begünstigt (KRÜGER 1969, LUHR, SCHUBERT, SCHLOTE 1976).
Ernährungsstörungen können ihre Ursache auch in der Konzeption der Kapsel besitzen.
So stellten wir z.B. bei den Knorpelkegeln mit Substanzverlust aus der 2. Serie fest, daß diese Veränderungen bei zwei von drei Kegeln an der Basis und in einem Fall sowohl an der Basis als auch an der Spitze anzutreffen sind.
Ein ähnliches Bild fanden wir auch in der 3. Serie. Alle 2 Knorpelkegel wiesen basale Substanzverluste auf.
Der Grund für die Bevorzugung ausgerechnet dieses Areals liegt, wie eingangs bereits erwähnt, mit an der Konzepierung der Kapsel, in ihren basalen Anteilen.

6.3.1.2. Position der Kapseln

Gesellt sich zu der Diffusionsbarriere noch ein schlecht vaskularisiertes Areal, so kann auch dies zu einer Knorpelresorption beitragen. Denn unmittelbar nach der Implantation hängt das Schicksal des Knorpels davon ab, ob das Wirtsgewebe in der Lage ist, eine gewisse Ernährung des Knorpels per Diffusionen zu gewähren solange, bis eingesproßte Gefäß-Bindegewebe diese Aufgaben übernehmen.
Gelingt das nicht, so stirbt der Knorpel ab und wird resorbiert (WILLENEGGER 1964).
Eine spätere Gefäßeinsprossung, wie wir sie nach 6 und 9 Monaten vorgefunden haben, übt keine ernährende Wirkung auf die Späne mehr aus. Der Knorpel bleibt tot.

6.3.1.3. Antigen - Antikörperreaktion?

PEER und GIBSON weisen auf die Bedeutung der Matrix für das Überleben der Chondrozyten in einem homologen Knorpel hin. Gelingt es körpereigenen Fibroblasten, sie zu resorbieren, so verlieren die Chondrozyten ihren Schutz vor Antikörpern des Wirtsgewebes und sterben ab. Da es sich bei uns aber um frisches, autologes Knorpelmaterial handelte, sind die stel-

lenweise ausgeprägten Resorptionsvorgänge nicht auf eine Antigen-Antikörper-Reaktion zurückzuführen, es sei denn, meint PEER, die Späne würden veränderte Proteine bilden, die als Antigene wirken und die Produktion von wirtseigenen Antikörpern stimulieren (PEER 1964).

6.3.1.4. Die Bedeutung des Perichondriums

Setzt die Resorption ein, dann beginnt sie meistens an den Spanenden, dort, wo das Perichondrium durch Zerhacken der Knorpelstreifen verlorengegangen ist. Manchmal setzt sie auch in der Spanmitte ein, wenn eine Alteration während der Präparation vorangegangen ist. Diese Beobachtung spricht dafür, daß das Perichondrium für den Bestand des Spans nicht nur unbedeutend ist (im Gegensatz zu KRÜGER), vielmehr scheint die Resorptionstendenz um so geringer zu sein, je vollständiger der Span vom Perichondrium eingescheidet ist.

6.3.1.5. Entzündliche Knorpel- und Bindegewebseinschmelzung

In allen 3 Serien sind wir immer wieder auf einige Kegel gestoßen, die Mikroabszesse aufwiesen. Sie waren entweder auf ein Kegelareal begrenzt oder umgaben saumartig die Kegelperipherie mit Schwerpunkt im Bereich der konischen Kunststoffperforationen und der Seidefäden, die zum Verschluß der Kapseln dienten.
Durch das Ausfräsen und Entgraten der Bohrlöcher sind zahlreiche, mikroskopisch kleine Kunststoffpartikel entstanden, die auch durch Reinigung mit Preßluft nicht entfernt werden konnten. Um diese Partikel haben sich Fremdkörpergranulome gebildet. Gesellt sich zu diesen Schwachstellen eine kleine Infektion, die möglicherweise während der Operation oder auch nachträglich im Tierstall entstanden sein kann, so entsteht schnell eine abszedierende Entzündung, die bald um sich greift.
Die toten Späne bieten derartigen Prozessen genügend Material, so daß die eitrige Knorpel- und Bindegewebseinschmelzung fortschreiten kann und es nur eine Frage der Zeit ist,

bis der ganze Kegel zerstört ist. Sind diese Prozesse einmal angelaufen, so greift die eitrige Entzündung durch die Perforationen auch auf die Hülle über, die dann ebenfalls an diesen Stellen massive, entzündliche Infiltrationen aufweist.

6.3.2. Reaktion der bindegewebigen Hülle

6.3.2.1. Auf Knorpeleinschmelzung

Die Inkorporation unbelebten Materials führt eine lokal begrenzte Entzündungsreaktion aus. Bei aseptischer Einbringung und absoluter Biostabilität des Kunststoffes erschöpft sich die exsudative Entzündungsphase schnell. Der Fremdkörper wird innerhalb kurzer Zeit bindegewebig umhüllt und demarkiert.

Diesen Idealzustand haben wir bei der mikroskopischen Betrachtung unserer Hüllen vornehmlich dort gefunden, wo keine Knorpeleinschmelzung stattfand. Kam es zur Knorpeleinschmelzung, so stellte sich histologisch auch eine starke zelluläre Infiltration dar.

6.3.2.2. Auf mechanische und chemische Irritation

Zur Erklärung hierfür bieten sich mehrere Ursachen an, die wohl in unterschiedlichem Ausmaß an diesen Vorgängen beteiligt sind. Ich denke hierbei an eine mögliche mechanische Reizung der perikapsulären Hülle durch die Kapselkanten. Auch die relativ rauhe Oberfläche der Kunststoffperforationen, die versprengten Kunststoffsplitter und die Seidenfäden können mechanisch das Gewebe reizen und lokal eine Entzündung bedingen.
Es ist auch denkbar, daß an diesen rauhen Stellen vermehrt Additiva den Kunststoff verlassen und chemisch mit den Körpersäften reagieren.

6.3.3. Vitale Knorpelzellen und Ossifikation

Vitale Knorpelzellen konnten in den histologischen Präparaten bei drei Tieren aus der 1. Serie und bei einem Tier

aus der 2. Serie beobachtet werden. Nur in einem Fall sah man eine Knorpelverknöcherung. Ein ganz anderes Bild ergab die mikroskopische Durchmusterung der 3. Serie. Während die Tendenz zur Knorpelverknöcherung deutlich zunahm, konnten keine vitalen Knorpelzellen mehr beobachtet werden.

Bereits WAGENFELD (1952), WALIA, PEER, BERNHARD (1966) und GORDON (1962) haben erwähnt, daß jugendlicher Knorpel nach der Transplantation noch wachsen könne. Welche Faktoren eine Knorpelneubildung induzieren, ist mir nicht bekannt. Doch soviel möchte ich aus meinen Versuchen zu dieser Beobachtung beitragen (PEER, WALIA, BERNHARD 1966).
Die Areale mit lebenden Knorpelzellen schienen sowohl vom Perichondrium als auch von dem Bindegewebe zwischen den Spänen auszugehen. Im Zentrum eines Kegels haben wir sie nicht vorgefunden, sondern nur in der Peripherie, häufig in der Nähe von Kapillaren. Mir ist bekannt, daß die Beurteilung der Vitalität von Knorpel anhand von histologischen Schnitten unsicher ist.
Nach GIBSON beweist die Aufnahme von S 35 in die Knorpelzelle, daß die Chondrozyten die Transplantation überstanden haben (GIBSON 1977).
Aber dennoch glaube ich annehmen zu dürfen, in der Alcianblau-Kernechtrot-Färbung vitale Knorpelzellen neben toten beobachtet zu haben.
Während sich die Grundsubstanz des vitalen Knorpels intensiv blau anfärbte, erschienen die toten Späne fast nicht mehr anfärbbar. Kerne stellten sich nicht in allen Chondrozytenhöhlen dar, so daß keine sichere Aussage darüber getroffen werden konnte, ob die Knorpelareale gerade entstehen oder im Untergehen begriffen sind.

6.3.4. Resultat nach neunmonatiger Implantationsdauer

Aus den Knorpelkegeln entstand nach 9 Monaten eine gewollt geformte Schwiele, die sich vermutlich auch in nächster Zeit nicht mehr geändert hätte, es sei denn durch minimale bindegewebige Schrumpfung, die keinen Einfluß auf die Tuaglichkeit der Kegel für Transplantationszwecke nimmt.

7. Schlußfolgerung

7.1. Beurteilung der Gewebsverträglichkeit unseres Kunststoffes

Um sich ein Urteil über seine Biokompatibilität zu erlauben, genügt es jedoch nicht, sich nur Gewißheit über seinen chemischen Aufbau zu verschaffen, vielmehr muß am Ort, d.h. im Tierkörper, die Reaktion des Lagergewebes auf den Fremdkörper geprüft werden. Es sind nicht Makromoleküle, sondern Zusatzstoffe wie Katalysatoren und Stabilisatoren, die mit Körperfermenten reagieren können und die Verträglichkeit des Kunststoffes verändern (OETTEL 1963, BLOCK 1972, WALLACE 1978).
Um die auf Gewebe und Zelle biologische Wirkung der Kunststoffe beurteilen zu können, finden vornehmlich zwei Hauptmethoden Anwendung: Die Implantationstechnik und die Gewebekulturen. Wir bedienten uns der Histologie als Hilfsmittel (WALLACE 1968, GRASSO, GAYDON, HENDY 1972).
Hiernach halte ich unseren Kunststoff zur Formgebung von Transplantaten für tauglich. Ein endgültiges Urteil kann ich hierüber noch nicht fällen, da uns Langzeitergebnisse und seine Erprobung in verschiedenen Körperregionen noch fehlen. Deshalb beschränken wir unsere Aussage auf das subkutane Lagergewebe am Rücken.

Wie ich es in meinen histologischen Beobachtungen geschildert habe, ist die teilweise starke entzündliche Reaktion der Hülle nicht etwa auf eine chemische Irritation des Lagergewebes durch auswandernde Additiva zurückzuführen.
Denn gegen eine Kunststoffbeteiligung spricht, daß die Hülle, die der glatten Kapselfläche unmittelbar anliegt, nahezu reizfrei ist, während wir ausgeprägte entzündliche Veränderungen vornehmlich im Bereich der Perforationen und den angrenzenden Hüllenanteilen finden.
Es spricht auch dagegen, daß wir nicht in allen Hüllen einer Serie das gleiche histologische Bild vorfinden. Neben eini-

gen entzündlich infiltrierten Hüllen fanden wir solche ohne derartige Veränderungen.
Besonders deutlich scheint das Verhalten des Bindegewebes und seiner zellulären Elemente auf den Kunststoff an den Hüllen der ursprünglich leeren Kapseln ablesbar zu sein.

In allen 3 Serien enthielten die Kapseln Gewebekegel mit einem Kern aus Fettzellen. Eingeschlossen von einer reizfreien Hülle, steht sie über bindegewebige Züge mit der perikapsulären Hülle in Verbindung. Sie erscheint ebenfalls nicht entzündlich verändert, was für den Gebrauch des Kunststoffes, zumindest für unsere Zwecke, spricht.

Bestätigt finden wir dies auch im makroskopisch erhobenen Lokalbefund.
Der Körper hat in keinem Fall versucht, durch massive Abwehrreaktion das Transplantat zu vernichten oder zu eliminieren. Vielmehr hat er durch reaktive Bindegewebsneubildung den Fremdkörper isoliert. Der unmittelbare Kontakt zwischen Organismus und Implantat ist dadurch unterbrochen (EDER, GEDIGK 1974).
Die Kapseln selbst wiesen auch nach 36 Wochen keine durch den Körper hervorgerufenen Veränderungen auf. Unverändert in ihrer Form, konnten sie aus den Hüllen entfernt werden. Der Kunststoff erschien nicht brüchig oder spröde.
Im Vergleich mit unbenutzten Kapseln konnte kein Unterschied in der Elastizität festgestellt werden.

Natürlich sind das nur grobe Orientierungsrichtlinien für die Bewertung eines Kunststoffes, die uns keinen echten Hinweis auf chemische und mechanische Veränderungen liefern. Dazu müßte man den Kunststoff vor und nach Versuchsbeginn zusätzlich strengen chemischen und physikalischen Kontrollen unterziehen (JACKER, GERSTENBERGER, DRESSEL 1972). Das würde aber im Rahmen unseres Versuches zu weit führen und uns in der Frage, ob nun der Kunststoff zur Herstellung von Knorpeltransplantaten geeignet ist, nicht viel weiter helfen. Daß er, zumindest für kurze Zeit, zur Formgebung von Transplantaten geeignet ist, konnten wir trotz einiger schlechter Ergebnisse zeigen.

7.2. Möglichkeiten der Verbesserung

7.2.1. Verbesserungsvorschläge zum Apparat

1) Das zu entleerende Luftvolumen unter der Membran möglichst klein halten, um schnell ein Vakuum erzeugen zu können.
2) Steigerung der Pumpleistung.
3) Erstellung eines Heizofens, der nach oben durch ein Glasfenster abgeschlossen ist, wodurch Formen unter unmittelbarer Sichtkontrolle möglich ist.
4) Zusätzliche Temperaturkontrolle durch ein Thermometer im Alu-Zylinder.

7.2.2. Verbesserungsvorschläge zur Implantationstechnik

1) Postoperativ steriler Verband und Sicherung durch Gips.
2) Anfüllen der Kapsel mit optimal geformten, kugeligen Spänen.

7.2.3. Verbesserungsvorschläge zur Kunststoffkapsel

1) Günstiger Abstand zwischen den einzelnen Perforationen, ohne die Stabilität zu beeinträchtigen.
2) Kapselvolumen gering halten, um die Diffusionsstrecke zu verkürzen (NAGEL 1973).
3) Bohrlöcher nicht ausfräsen oder entgraten, damit keine Mikropartikel entstehen.
4) Verwendung von Siebplatten, die vor dem Tiefziehen hergestellt werden.
5) Keine Seide zum Kapselverschluß, sondern Kollagenkleber.

8. Zusammenfassung

Zur Herstellung von geformten Knorpel-Gewebetransplantaten bot sich das Vakuum-Tiefziehverfahren an.

Nach diesem Verfahren galt es, eine möglichst einfache und kostengünstige Methode zu entwickeln. Darüber hinaus, das geeignete Formenmaterial zu finden und das Verhalten der Knorpelspäne in diesem Material zu prüfen, wie auch die Reaktion des belebten Organismus auf das unbelebte Implantat zu beurteilen.

Bei guter Gewebsverträglichkeit des Kunststoffes weisen die Gewebe-Knorpelkegel nach einer Verweildauer von 3 Monaten ihre optimale Form auf. Es erwies sich jedoch als sinnlos, die Knorpelspäne länger als 3 Monate im Organismus zu belassen, da mit der Zeit auch die Destruktion der Späne zunahm.

Diese schlechten Resultate sind auch auf die zwangsläufige Verwendung von elastischem Knorpel zurückzuführen, der für Implantationszwecke nicht so geeignet ist wie z.B. hyaliner Rippenknorpel. Der Kunststoff selbst erschien uns sowohl verarbeitungstechnisch als auch zur Formgebung der Gewebespäne geeignet.

Herrn Professor Dr.med. W. Kley danke ich dafür, daß ich die Einrichtungen der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke für diese Arbeit frei benutzen durfte, sowie für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Priv.Doz. Dr.med. Dr.med.dent. R.R. Baumann spreche ich für die Überlassung des Themas und für seine wertvollen Ratschläge während der Durchführung dieser Arbeit sowie für die Übernahme des Referates meinen herzlichen Dank aus.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ARNOLD, M.: Histochemie. Grundlagen und Methoden. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1968

2. AUFRICHT, G.: Total Ear Reconstruction. Plast. reconstr. Surg., 297-306, Baltimore 1947

3. BARGMANN, W.: Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen, 6. Aufl., 110-116, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967

4. BAYER, LEVERKUSEN: Cellidor, Technisches Ringbuch, Stand 1973

5. BERGER, H.: Chemische Voraussetzungen für die Verwendung von Kunststoffen in der Medizin. Melsunger Medizinisch-Pharmazeutische Mitteilungen, H. 100, 3-6, Fa. Braun, Melsungen 1963

6. BIEDERBICK, K.: Kunststoffe kurz und bündig, 45-48, Vogel-Verlag, Würzburg 1970

7. BLOCK, B.P.: Die Toxizität von Kunststoffen und elastischen Materialien in medizinischen Anwendungen. Vortr. auf dem 9. Kongr. der Pharm. Gesellschaft der DDR, Mai 1977

8. BRADFORD, F.K., K.E. LIVINGSTONE: Failure in Early Secondary Repair of Scull Defects with Tantalum. J. Neurosurg. 3, 318-328, 1946

9. BROWN, D.E.: Tissue Reaction to Plastic and Metal Implants. Arch. Otolaryng. 88, 283-287, Chicago 1968

10. CARLOWITZ, Kunststofftabellen, 44,78 u. 82, Fritz Schiffmann Verlag, Bensberg 1963

11. CARROLL, D.B.: Experience with Silastic implants and autogenous cartilage in the treatment of microtia. In: Symp. on reconstruction of the auricle. Ed. by Tanzer, R.C. and M.T. Edgerton, Vol. 10, 71-75, C.V. Mosby Company, Saint Louis 1974

12. CONTZEN, H.: Biologische Grundlagen der Alloplastik. In: Handbuch der Plastischen Chirurgie, Band I 2. Teil, 14, 1-36, hrsg. v. Gohrbandt, Gabka, Berndorfer, Walter De Gruyter, Berlin-New York 1972

13. DOMININGHAUS, H.: Die Kunststoffe und ihre Eigenschaften, 22-23 u. 189-201 u. 531, VDI-Verlag, Düsseldorf 1976

14. DÜKER, J., E. HÄRLE, H. NIEDERDELLMANN: Beckenspantransplantat im Unterkiefer unter belastungsstabilen Verhältnissen im Tierexperiment. Fortschr. Kiefer-Ges.-Chir. XX, 21-23, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976

15. EDER, M., P. GEDIGK: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomit, 105-107, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1974

16. FRIES, R., F. WEPNER: Zum autoplastischen Ersatz des Unterkiefers nach Halbseitenresektion. Fortschr. Kiefer-Ges.-Chir. XX, 38-41, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976

17. FURNAS, W.D.: Problems in planning reconstruction in microtia. In: Symp. on reconstruction of the auricle, Vl. 10, 93-100. Ed. by Tanzer, R.C. and M.T. Edgerton, C.V. Mosby Company, Saint Louis 1974

18. GIBSON, T.: Transplantation of cartilage. In: Reconstructive Plastic Surgery, Vol. One: General Priciples. Ed. by Converse, J.M., 2nd Ed., 301-302 a. 307-309, W.B. Saunders Company, Philadelphia - London - Toronto 1977

19. GIBSON, T., W.D. DAVIS: Some further observations on the use of preserved animal cartilage., In: British Journal of plastic Surgery 8, 85-92, 1956

20. GONZALES, J.B. Recently developed Elastomers for Facial Protheses. Mayo Clinic Proceedings, Vol. 53, 423-431, Rochester, Minn. 1978

21. GRASSO, P., J. GAYDON, R.J. HENDY: The safety testing of medical plastics. An Assessment of Lysosomal Changes as an Index of Toxicity in Cell Cultures. Association, Carshalton. Toxicol. Vol. 11, 255-263, Pergamon Press 1973

22. GÜNTHER, H.: Zur Indikation der Deckung von Stirndefekten mit autoplastischem Knochen, Knorpel und alloplastischem Material. Fortschr. Kiefer-Ges.-Chir. XII, 247-257, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967

23. HELLMICH, S.: Die Verpflanzung konservierten Knorpelgewebes. Untersuchung zur Frage der biologischen Wertigkeit unterschiedlich vorbehandelter Rippenknorpelimplantate in der Wiederherstellungschirurgie der Nase, 161, Westdeutscher Verlag, Opladen 1974

24. HERRAT, E.: Atlas der Zytologie, Histologie und Mikroskopischen Anatomie des Menschen, 3. Aufl., 42-45, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972

25. HÖGER, A.: Warmformen von Kunststoffen. In: Kunststoffverarbeitung. Technik und Praxis der Kunststoffverarbeitung in Einzeldarstellungen. Hrsg. v. Eskales, E., E. Römer, K.S. Stöckert, 120-140, Hanser Verlag, München 1971

26. JACKER, H.J. G. GERSTENBERGER, H. DRESSEL: Vorschlag für ein Prüfschema zur allseitigen toxikologischen Absicherung der Verwendung von Plasten und Elasten in der Pharmazie und Medizin. Vortrag auf dem 9. Kongr. der Pharm. Ges. der DDR, Mai 1972, Zbl. Pharmazi 111, Heft 10, 1015-1023, 1972

27. KLIMMER, O.R.: Pharmakologische und biologische Voraussetzungen für die Verwendung von Kunststoffen in der Medizin. Melsunger Medizinisch-Pharmazeutische Mitteilungen, H. 100, 3-6, Fa. B. Braun, Melsungen 1963

28. KÖHLE, H., G. ZISSER: Reconstructive Chirurgie des Gesichtes. In: Handbuch der Plastischen Chirurgie, Band I 2. Teil, hrsg. v. Gohrbandt, Gabka, Berndorfer, Walter De Gruyter, Berlin - New York 1972

29. KRÜGER, E.: Absorption of human rib cartilage grafts transplanted to rabbits after preservation by different methods. In: British Journal of plastic Surgery. Ed. by Wallace, A.B., Vol. 17, 254-263, E. and S. Livingston, LTD, Edingburgh 1964

30. KRÜGER, E.: Die Knorpeltransplantation. Experimentelle Grundlagen und klinische Anwendung in der Kiefer- und Gesichtschirurgie, 26, Hanser Verlag, München 1969

31. LEFAUX, R.: Toxikologie der Kunststoffe, 140,240, 242, Krauskopf-Verlag, Mainz 1966

32. LEHMANN, C.: Einweginstrumente in der Anästhesie. Sonderdruck aus "Anästhesiologische Informationen", H. 3, 100-118, 13. Jahrgang Karl Demeter Verlag, Gräfelfing 1972

33. LEISS, F., K.H. PETER: Die Silikone in Medizin, Pharmazie und Lebensmittelindustrie. Sonderdruck aus der Zeitschrift Arzneimittelforschung, Sep./Okt./Nov. 1954, 4. Jahrgang, 571-575, 614-622, 664-668, Verlag Editio Cantor KG, Aulendorf u. Wacker-Chemie, München

34. LEMPERG, R.: Studies of autologious diced Costal Cartilage Transplant. Almquist and Wiksell, Uppsala 1967

35. LONGACRE, J.J., G.A. De STEFFANO: Reconstruction of extensive defects of the scull with split rib grafts. In: Plast. reconstr. Surg. 20, 186-201, Baltimore 1957

36. LUHR, H.G., H. SCHUBERT, H.H. SCHLOTE: Indikationen und Ergebnisse der autologen Knorpeltransplantation zur Korrektur von Gesichtsasymmetrien und Profilstörungen. In: Fortschr. Kiefer-Ges.-Chir. XXI, 41-45, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976

37. MIENES, K.: Polymere und Polymerisierbare Stoffe in der Medizin, 3-26 Hanser Verlag, München 1970

38. MÜHLBAUER, W.D., SCHMIDT-TINTEMANN, M.D. GLASER: Long-term behaviour of preserved homologous rib cartilage in the correction of saddle nose deformity. In: British Journal of plastic Surgery. Ed. by Wallace, A.B., Vol. 24, 325-333, E. and S. Livingston, LTD, Edingburgh 1971

39. NAGEL, F. — Die Reconstruction der menschlichen Ohrmuschel im Tierversuch, S. 30 Habilitationsschrift, vorgelegt der Hohen Medizinischen Fakultät zu Mainz. Aus der H-N-O Klinik der Joh. Gutenberg Universität Mainz (Dir. Prof. Dr.med. Kley), 1973

40. NAGEL, F.: — Plastische Maßnahmen nach Ohrmuschelverletzungen. In: Plastische Chrirurgische Maßnahmen bei Spätfolgen nach Unfällen, 154-159, hrsg. v. Hollwich, F. und C. Walter, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976

41. NICOLAI, H.: — Das Verhalten autoplastisch verpflanzten Knorpels an regenerierendem Knochen. Langenbecks Arch. klin. Chir. 308, 1035, 1964

42. OEST, O.: — Mechanische Untersuchung der Knochen-Zementverbindung am menschlichen Femur, 2-10, Habilitationsschrift, Med. Fakultät Gießen, 1971

43. OETTEL, H.: — Biologische Probleme bei der Implantation von Kunststoffen. Langenbecks Arch. klin. Chir. 304, 899, 1963

44. OTTO, E.: — Posttraumatische Spätkomplikationen nach Paladonplastik des Schädels. Zbl. Neurochirurgie 18, 162, 1958

45. PEER, L.A.: — Diced Cartilage Grafts. New method for repair of scull defects, Mastoid Fistula and other deformities. Arch. Otolaryng. 38, 156-165, Chicago 1949

46. PEER, L.A.: — Transplantation of Cartilage. In: Convers, Reconstructive Plastic Surgery, Principles and Procedures In Correction, Reconstruction and Transplantation, Vol. 1, 121-131, Saunders Company, Philadelphia and London 1964

47. PEER, L.A. I.S. WALIA, W.G. BERNHARD: — Further studies on the growth of rabbit ear cartilage grafts. Br. J. Plast. Surg., Vol. 29, 105, 1966

48. ROMEIS, B.: Oldenburg Verlag, München 1968

49. SÄCHTLING-ZEBROWSKI: Kunststofftaschenbuch, 223-229 u. 320, Hanser Verlag, München 1974

50. SCHNELL, J., W. BÜHLER, U. KIRSCH: Kunststoffe in der Medizin. Sonderdruck aus Melsunger Medizinische Mitteilungen, Bd. 45, 1. Aufl., 185-196, Melsungen 1971

51. SCHMACKE, E.: Die Zukunft der Kunststoffe, 191, Droste Verlag, Düsseldorf 1971

52. SCHULZ, G.: Die Kunststoffe, 287-291, Hanser Verlag, München 1964

53. SCHULZ, G.: Die Kunststoffe, 22-27, 214, Hanser Verlag, München 1959

54. SCHWENZER, N.: Die Osteoplastik bei Stirnbeindefekten. In: Plastisch-chirurgische Maßnahmen bei Spätfolgen nach Unfällen. Hrsg. v. Hollwich, F., C. Walter, 119-124, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976

55. STRELI, R.: Konstruktive und Rekonstruktive Chirurgie des knöchernen Hirnschädels. In: Handbuch der Plastischen Chirurgie, Band II, 2. Teil, hrsg. v. Gohrband, Gabka, Berndorfer, Walter De Gruyter, Berlin - New York 1973

56. TANZER, C.R.: Microtia. A long term follow up of 44 reconstructive auricles. In: Plast. Reconstr. Surg., Vol. 61 (2), 161-166, 1978

57. TANZER, C.R.: Correction of microtia with autogenous costal cartilage. In: Symp. on reconstruction of the auricle, Vol. 10, 46-56. Ed. by Tanzer, R.C. and T. Milton, C.V. Mosby Company, Saint Louis 1974

58. TRAUNER, R.: Die Implantation von autoplastischem-, homoioplastischem- und alloplastischem Material am Gesichtsschädel zu ästhetischen und funktionallen Zwecken. In: Fortschr. Kiefer-Ges.-Chir. VII, 40, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961

59. WACKER-CHEMIE GMBH: Technisches Ringbuch, Polyäthylen. München, Stand März 1972

60. WALLACE, L., Ph.D. GUESS: Toxicity profiles of Vinyl and Polyolefinic plastics and their additives. J. Biomed. Mater. Res., Vol. 2, 313-335, Fa. B. Braun, Melsungen 1968

61. WALLACE, L., Ph.D. GUESS: Safety evaluation of medical plastics. Clinical Toxicology 12(1), 77-95), Fa. B. Braun, Melsungen 1978

62. WALLRAFF, J.: Leitfaden der Histologie des Menschen, 93, Urban und Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1972

63. WALTER, C.: gemäß mündlicher Angaben.

64. WIEGAND, H.: Institut für Kunststoffverarbeitung an der TH Aachen, gemäß schriftlicher Auskunft 1978

65. WILLENEGGER, H.: Die biologischen Veränderungen im Transplantat und Lager bei autologer-, homoiologer- und heterologer Transplantation der verschiedenen Gewebe und Organe. Langenbecks Arch. klin. Chir. 308, 1035, 1964

66. ZEHM, S.: Plastische Maßnahmen bei Stirnbeindefekten. In: Plastisch-Chirurgische Maßnahmen bei Spätfolgen nach Unfällen. Hrsg. v. Hollwich, F. und C. Walter, 110-115, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976

L e b e n s l a u f

23. April	1951	geboren als Sohn des Bundesbahnsekretärs a.D. Werner Braun und seiner Frau Anna Braun, geb. Redmann, in Greven links der Ems.
April	1957	Einschulung in die evangelische Volksschule Reckenfeld bei Greven.
März	1965	Volksschulabschluß mit dem 8. Jahrgang.
September	1965	Aufnahme in die Untertertia des Christian-Dietrich-Grabbe-Gymnasiums in Detmold.
2. Juli	1971	Vermählung mit Edith Braun, geb. Neumann.
2. Januar	1972	Geburt unserer Tochter Anja in Lemgo.
August	1972	Bestehen der Reifeprüfung an dem Aufbaugymnasium für Jungen und Mädchen in Detmold.
Mai	1973	Beginn des Medizinstudiums in Würzburg.
April	1975	Bestehen des Physikums.
1. Juli	1976	Geburt unseres Sohnes Florian in Würzburg.
April	1979	Abschluß der 3. Ärztlichen Prüfung in Würzburg.
Juni	1979	Erfolgreicher Abschluß des Medizinstudiums mit dem mündlichen Teil der 3. Ärztlichen Prüfung in Würzburg.
Juli	1979	Assistenzarztstelle in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Gerolzhofen.

Druck: Böhler-Verlag 87 Würzburg, Seilerstr. 10-10a